MEMORIA DESCRIPTIVA

COMPUESTOS MACROCÍCLICOS, MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ESTOS Y USO DE ESTOS

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud anterior con la solicitud de patente núm. 202311130834X presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 1 de septiembre de 2023, la solicitud anterior con la solicitud de patente núm. 2024104662832 presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 17 de abril de 2024, la solicitud anterior con la solicitud de patente núm. 2024106442663 presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 22 de mayo de 2024, la solicitud anterior con la solicitud de patente núm. 2024108449718 presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 26 de junio de 2024, y la solicitud anterior con la solicitud de patente núm. 2024111714441 presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 23 de agosto de 2024. Estas cinco solicitudes anteriores se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

Campo técnico

La presente descripción se refiere al campo de los productos farmacéuticos, y en particular se refiere a un compuesto macrocíclico capaz de inhibir la actividad de la proteína RAS, un método de preparación de este, y el uso de este.

Antecedentes

El gen RAS (homologo oncogén viral del sarcoma de rata) codifica una clase de proteínas pequeñas de la familia GTPasa con un peso molecular de aproximadamente 21 kDa. La familia RAS de mamíferos incluye tres miembros: HRAS, KRAS, y NRAS, que sirven como interruptores moleculares en una variedad de procesos de señalización celular. RAS se encuentra en un estado inactivado (inactivo o apagado) cuando se une a GDP. Cuando las células se exponen a ciertos estímulos promotores del crecimiento, se induce a la RAS a intercambiar su GDP unido por GTP, con lo que se activa. Posteriormente, recluta y activa otras proteínas diana corriente abajo (p. ej., Raf y PI3K), promoviendo de esta manera la proliferación celular. La proteína RAS posee endógenamente la actividad de hidrolizar GTP a GDP (con lo que se convierte en un estado inactivado), pero la tasa de conversión es baja. Sin embargo, una vez que se une a una proteína activadora de GTPasa (GAP, por sus siglas en inglés), la interacción entre las dos acelera enormemente la velocidad a la que la proteína RAS convierte

GTP en GDP, de manera que RAS puede volver a un estado inactivado rápidamente al cesar la estimulación celular, cerrando de esta manera la transducción de la vía de señalización.

Las mutaciones del gen RAS pueden encontrarse en aproximadamente 30 % de los tumores humanos, en los que las mutaciones KRAS son las más comunes y representan aproximadamente 85 %, mientras que las mutaciones de NRAS y HRAS representan 12 % y 3 %, respectivamente. Las mutaciones KRAS se encuentran predominantemente en el cáncer de páncreas (86 %), el cáncer colorrectal (41 %) y el cáncer de pulmón (32 %); las mutaciones NRAS son comunes en el melanoma y la leucemia mieloide aguda; las mutaciones HRAS son comunes en el cáncer de vejiga y el cáncer de cabeza y cuello. En los tumores, las mutaciones del gen RAS ocurren principalmente a través de mutaciones puntuales. Se han identificado más de 150 mutaciones puntuales RAS distintas, siendo las mutaciones en las posiciones G12, G13 y Q61 las más comunes. Generalmente, estas mutaciones patógenas afectan la interacción entre RAS y GAP y la actividad GTPasa endógena de RAS. En consecuencia, la proteína RAS mutada existe principalmente en una forma activada unida a GTP dentro de las células, de tal manera que la vía de señalización mediada por esta proteína se encuentra en un estado continuamente activado, lo que a su vez da lugar a

una proliferación celular incontrolada y finalmente promueve la formación de tumores.

Actualmente, para la mutación G12C de KRAS, los fármacos dirigidos AMG510 y MRTX849 han sido aprobados para su comercialización para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación G12C de KRAS. Sin embargo, para las mutaciones G12D de KRAS y G12V de KRAS que ocurren comúnmente en el cáncer de páncreas y el cáncer colorrectal, así como las mutaciones NRAS y HRAS que se encuentran comúnmente en el melanoma y el cáncer de cabeza y cuello, no se han aprobado medicamentos dirigidos correspondientes. Por lo tanto, la investigación y desarrollo de inhibidores altamente efectivos dirigidos a diversas mutaciones RAS es de gran importancia clínica, y también representa tanto un foco como un desafío en el campo de la investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

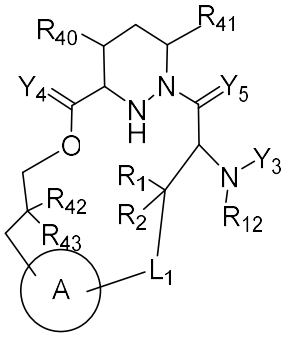
Sumario

La presente descripción proporciona una clase de inhibidores de RAS, que impulsan la formación de un complejo ternario de alta afinidad entre una proteína RAS y una chaperonina citoplasmática (p. ej., ciclofilina A). Las interacciones no covalentes entre

estos inhibidores y la proteína RAS y la chaperonina citoplasmática pueden inhibir la actividad de RAS.

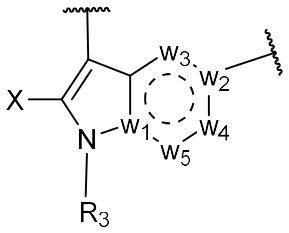
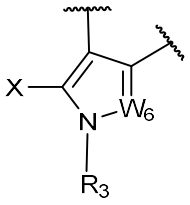
Los inhibidores de RAS de la presente descripción tienen las ventajas de alta actividad, bajos efectos tóxicos y secundarios, y lo similar, y se espera que posean buenas propiedades fisicoquímicas y tengan un gran potencial para ser elaborados como un fármaco.

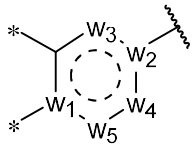
Un primer aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:



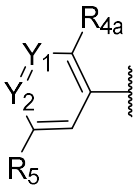
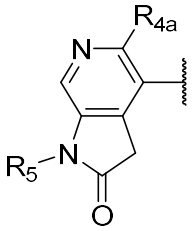
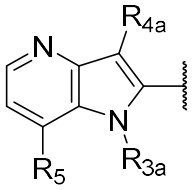
(I)

en donde,

el anillo A es  o  ;

 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; 1 o 2 átomos del anillo del heteroarilo de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre; 1 o 2 átomos del anillo del heterociclilo de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre; el heterociclilo de 5 o 6 miembros es heterociclilo completamente saturado o heterociclilo parcialmente no saturado; o en donde, W_1 es CH, C, o N; W_2 es CH, C, o N; W_3 es CR_{13}, O, S, N, o NH; W_4 es CR_{13}, O, S, N, o NH; W_5 está ausente, es O, o CR_{14}; * indica un sitio de enlace a la entidad de la izquierda;

W_6 se selecciona de CR_{13} y N;

X es  ,  , o  ;

Y_1 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+-O^-);

Y_2 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+-O^-);

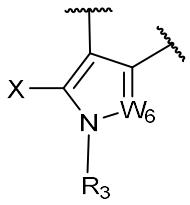
R_{42} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{43} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{42} y R_{43}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

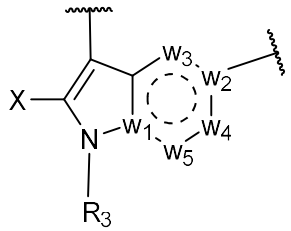
R_{40} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{41} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{40} y R_{41} se enlazan para formar $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$, en donde el $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos

seleccionados entre deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} deuterado;

donde el anillo A es 

, L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)-O-$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)-$, -alquilo C_{1-6}-O-sustituido o no sustituido, alquenilo-C_{2-6}-O-sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, $-L_2$-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, $-L_2$-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, $-L_2$- heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros sustituido o no sustituido, o $-L_2$- heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; L_2 es cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -O-, -alquilo C_{1-4}-, $-N(R_{00})-$, $-C(=O)-$, $-CR_{09}=CR_{10}-$, $-N(R_{00})C(=O)-$, o $-N(R_{00})C(=S)-$;

cuando el anillo A es  :

cuando al menos uno de W_1, W_2, W_3, W_4, y W_5 es un heteroátomo seleccionado de O, S, N, y NH, L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)-O-$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)-$, -alquilo C_{1-6}-O-sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6}-O-sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, $-L_2-$ arilo-C_{6-10} sustituido o no sustituido, $-L_2-$heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o $-L_2-$heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, $-N(R_{00})-$, $-C(=O)-$, $-CR_{09}=CR_{10}-$, $-N(R_{00})C(=O)-$, o $-N(R_{00})C(=S)-$;

o,

cuando W_1 y W_2 son ambos C, y W_3, W_4, y W_5 son todos CH, L_1 es -$N(R_{00})C(=O)$-O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)$-, -$N(R_{00})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)$-, -alquilo C_{1-6}-O sustituido o no sustituido -, o alquenilo -C_{2-6}-O-sustituido o no sustituido;

R_{00} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{3a} es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} deuterado;

R_{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_5 es hidrógeno, -$NR_{01}R_{02}$, -$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-

alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo O-C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-R_{03}, -O-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -$N(R_{06})C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -$N(R_{06})C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-$C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -$CH=CR_{01}R_{02}$,-alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -$C=CR_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, -$N=S(=O)(R_{06})$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$N(R_{06})$-$S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$S(=O)(R_{06})(=N-R_{06})$, -$S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$)$(=N-R_{06})$, -$S(=O)_2$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$S(=O)_2$(-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$), -

S(=O)(-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$), -alquinilo C_{2-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, -alquinilo C_{2-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -alquinilo C_{2-4}-heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido-alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido-alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido fusionado, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido fusionado, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$;

R_{01} y R_{02} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido; o

R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_{03} y R_{04} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, en donde 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ambos se sustituyen opcionalmente con $-(CH_2)_j-$ para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o

R_{03} y R_{04}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros

sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{05} es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} deuterado, o alquilo C_{1-6};

R_{06} es hidrógeno, deuterio, o alquilo C_{1-6};

Y_3 es $-C(=O)R_6$, $-C(=S)R_6$, $-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, $-S(=O)(R_{07})(R_{08})$, $-S(=O)_2(R_{07})(R_{08})$, $-P(=O)(R_{07})(R_{08})$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-4}-NR_6-$S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$N=S(=O)(R_{07})(R_{08})$, o R_{11}; R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado; o

Y_3 y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido; en el heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no

sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{11} es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo fusionado al heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido;

R_{07} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{08} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{09} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

R_{10} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

Y_5 es O o S;

Y_4 es O o S;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no

sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8- a 10- miembros sustituido o no sustituido;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

en W_4 y W_5, R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; o

en W_5, R_{14} y R_3, junto con el átomo al que se unen, forman heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido; en el heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente, uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; o

en W_6, R_{13} y R_3, junto con el átomo al que se unen, forman heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido; en el heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo de anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

en los grupos descritos anteriormente, cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que cada uno de los grupos descritos anteriormente se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos seleccionados del grupo S1; los grupos del grupo S1 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: $-SF_5$, deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, ciano, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-20}, heterociclilo de 3 a 20 miembros, arilo C_{6-14}, heteroarilo monocíclico de 5 o 6, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-arilo C_{6-14}, -O- heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-arilo C_{6-14}, -C≡C-5heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-heteroarilo

bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heterocicliclo de 3 a 20 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-C_{1-6} alquilo, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-hidroxi, -O-alquilo C_{1-4}-ciano, -O-alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-arilo C_{6-14}, -

$NR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)-NR^{d1}$-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-OR^{c1}$, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)O$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)O$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-arilo C_{6-14}, $-C(=O)$-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, $-C(=O)$-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-20}, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-C\equiv C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}$, $-C\equiv C$-alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-OR^{c1}, -alquilo C_{1-4} -$P(=O)$-(alquilo C_{1-6})$_2$, $-P(=O)$-(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$C(=O)$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$C(=O)$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$S(=O)_2$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}$, $-NR^{d1}-C(=O)$-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}-S(=O)_2-R^{c1}$, $-S(=O)_2-NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}-S(=O)_2-NR^{a1}R^{b1}$, y $-P(=O)$-(alquilo C_{1-6})$_2$, en donde el alquilo C_{1-6}, el alcoxi C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, y el alquinilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, deuterio, ciano, y hidroxi; el cicloalquilo C_{3-20}, el heterociclilo de 3 a 20 miembros, el arilo C_{6-14}, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros están

sustituidos cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados del grupo S2;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{a1} y R^{b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}deuterado, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenil, -alquilo C_{1-4}-fenil, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, $-S(=O)_2$-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, o -C(=O)-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenil, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros,

el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo: nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$; o

cada R^{a1} y R^{b1}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 20 miembros, en donde cada heterociclilo de 3 a 20 miembros se sustituye independiente y opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{d1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{c1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-$NR^{a1}R^{b1}$, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -

alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo monocíclico C_{3-6}, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3- a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3- a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, -alquilo C_{1-4}-fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenilo, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, o -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$;

en los grupos descritos anteriormente, los grupos del grupo S2 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo

C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-(C=O)$-NHalquilo C_{1-6}, $-(C=O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-4}-$P(=O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-P(=O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-(C=O)$alquilo C_{1-6}, y SF_5;

en los grupos descritos anteriormente, el -alquilo C_{1-4} no está sustituido; o 1, 2, 3, o 4 átomos de hidrógeno en el -alquilo C_{1-4}- cada uno se sustituye independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, $-CH_2$-hidroxi, $-CH_2$-ciano, fenilo, y cicloalquilo C_{3-6} monocíclico; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con $-(CH_2)_j$- para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con $=CR^eR^f$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

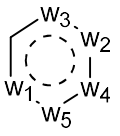
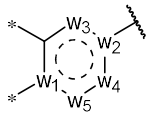
en los grupos descritos anteriormente, cada R^f es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroalquilo C_{1-6} son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 20 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo uno; o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del cicloalquilo fusionado al heteroarilo

de 6 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

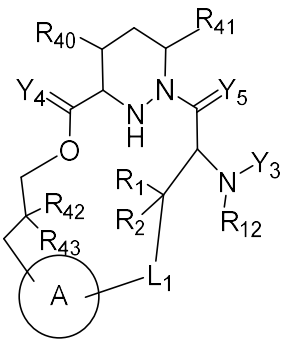
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente;

en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente.

En la presente, para ilustrar además las posiciones de enlace de  a otras entidades de la molécula, puede representarse como  ; el asterisco en * se enlaza a la entidad de la izquierda; la línea ondulada en ≈ se enlaza al resto de la molécula.

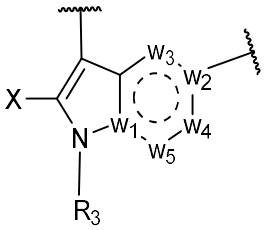
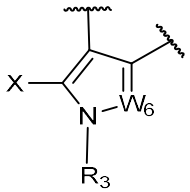
En una modalidad, R_{40} es hidrógeno; R_{41} es hidrógeno.

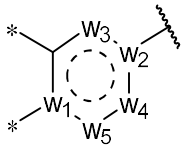
El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la fórmula (ID), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:



(ID)

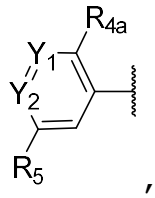
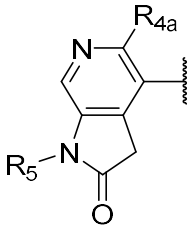
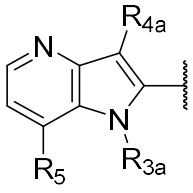
en donde,

el anillo A es  o  ;

 es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros; 1 o 2 átomos del

anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; 1 o 2 átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; el heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros es heterociclilo completamente saturado o heterociclilo parcialmente no saturado; o en donde, W_1 es CH, C, o N; W_2 es CH, C, o N; W_3 es CR_{13}, O, S, N, o NH; W_4 es CR_{13}, O, S, N, o NH; W_5 está ausente, O, o CR_{14}; * indica un sitio de enlace a la entidad de la izquierda;

W_6 es CR_{13} o N;

X es  ,  , o  ;

Y_1 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+–O^-);

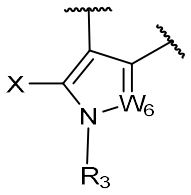
Y_2 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+–O^-);

R_{42} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{43} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{42} y R_{43}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

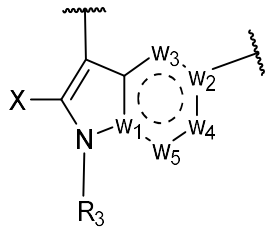
R_{40} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{41} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{40} y R_{41} se enlazan para formar $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$, en donde el $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} deuterado;

cuando el anillo A es 

, L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)-O-$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)-$, -alquilo C_{1-6}-O- sustituido o no sustituido, -alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido

o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -L_2-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, -L_2-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, -L_2-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros sustituido o no sustituido, o -L_2-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; L_2 es cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, -O-, -alquilo C_{1-4}-, -$N(R_{00})$-, -C(=O)-, -CR_{09}=CR_{10}-, -$N(R_{00})$C(=O)-, o -$N(R_{00})$C(=S)-;

cuando el anillo A es 

:

cuando al menos uno de W_1, W_2, W_3, W_4, y W_5 es un heteroátomo seleccionado de O, S, N, y NH, L_1 es -$N(R_{00})$C(=O)-, -$N(R_{00})$C(=O)-O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})$C(=O)-, -C(=O)$N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})$C(=S)-, alquilo C_{1-6}-O-sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6}-O-sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros

sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -L_2-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, -L_2-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o -L_2-heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico sustituido o no sustituido;

L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, -$N(R_{00})$-, -C(=O)-, -CR_{09}=CR_{10}-, -$N(R_{00})$C(=O)-, o -$N(R_{00})$C(=S)-;

o,

cuando W_1 y W_2 son ambos C, y W_3, W_4, y W_5 son todos CH, L_1 es -$N(R_{00})$C(=O)-O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})$C(=O)-, -$N(R_{00})$C(=O)-alquilo C_{1-4}, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})$C(=S)-, -alquilo C_{1-6}-O-sustituido o no sustituido, o -alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido;

R_{00} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{3a} es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} deuterado;

R_{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{1-6} monocíclico sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_5 es hidrógeno, $-NR_{01}R_{02}$, $-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4} $-N(R_{06})C(=O)-NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4} $-N(R_{06})C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4} $-N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4} $-NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4} $-N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4} $-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4} $-NR_{01}R_{02}$, -alquilo O-C_{1-4} $-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4} $-N(R_{06})C(=O)-R_{03}$, $-O-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, $-N(R_{06})C(=O)-NR_{01}R_{02}$, $-N(R_{06})C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-C(=O)-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, $-CH=CR_{01}R_{02}$,-alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, $-C=CR_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-

heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, $-N=S(=O)(R_{06})$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), $-N(R_{06})-S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), $-S(=O)(R_{06})(=N-R_{06})$, $-S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$)$(=N-R_{06})$, $-S(=O)_2$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), $-S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), $-S(=O)_2$(-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$), $-S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$), -alquinilo C_{2-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, -alquinilo C_{2-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -alquinilo C_{2-4}-heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido-alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros

sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido-alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido fusionado, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido fusionado a heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$;

R_{01} y R_{02} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido; o

R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_{03} y R_{04} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, en donde 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ambos se sustituyen opcionalmente con $-(CH_2)_j-$ para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o

R_{03} y R_{04}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{05} es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} deuterado, o alquilo C_{1-6};

R_{06} es hidrógeno, deuterio, o alquilo C_{1-6};

Y_3 es $-C(=O)R_6$, $-C(=S)R_6$, $-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, $-S(=O)(R_{07})(R_{08})$, $-S(=O)_2(R_{07})(R_{08})$, $-P(=O)(R_{07})(R_{08})$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-4}-NR_6-

$S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, $-C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$N=S(=O)(R_{07})(R_{08})$, o R_{11}; R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado; o

Y_3 y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido; en el heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{11} es heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo fusionado al heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo fusionado a

heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido;

R_{07} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo monocíclico C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{08} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo monocíclico C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{09} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

R_{10} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

Y_5 es O o S;

Y_4 es O o S;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8- a 10- miembros sustituido o no sustituido;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{14} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

en W_4 y W_5, R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; o

en W_5, R_{14} y R_3, junto con el átomo al que se unen, forman heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido; en el heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente, uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; o

en W_6, R_{13} y R_3, junto con el átomo al que se unen, forman heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido; en el heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo de anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

en los grupos descritos anteriormente, cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que cada uno de los grupos descritos anteriormente se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos seleccionados del grupo S1; los grupos del grupo S1 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: $-SF_5$, deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, ciano, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-20}, heterociclilo de 3 a 20 miembros, arilo C_{6-14}, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-arilo C_{6-14}, -O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -C≡C-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-arilo C_{6-14}, -C≡C-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -

alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-hidroxi, -O-alquilo C_{1-4}-ciano, -O-alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, $-S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-arilo C_{6-14}, $-NR^{a1}$ R^{b1}, -C(=O)-NR^{a1} R^{b1}, -C(=O)-NR^{d1}-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-OR^{c1}$, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-arilo C_{6-14}, -C(=O)-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C(=O)-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heterociclilo de

3 a 20 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-OR^{c1}, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-S(=O)$_2$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, alquilo -C_{1-4}-NR^{d1}-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}, -NR^{d1}-C(=O)-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, -NR^{d1}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1} -S(=O)$_2$-R^{c1}, -S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1}-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$; en donde el alquilo C_{1-6}, el alcoxi C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, y el alquinilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente u opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, deuterio, ciano, e hidroxi; el cicloalquilo C_{3-20}, el heterociclilo de 3 a 20 miembros, el arilo C_{6-14}, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y el heteroarilo bicíclico de 8 o 10 miembros se sustituyen cada uno independiente u opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionado del grupo S2;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{a1} y R^{b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}deuterado, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-

cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenil, -alquilo C_{1-4}-fenil, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, $-S(=O)_2$-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, o -C(=O)-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenil, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo: nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$; o

cada R^{a1} y R^{b1}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 20 miembros, en donde cada

heterociclilo de 3 a 20 miembros se sustituye independiente y opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo $C_{1-6})_2$, y -P(=O)-(alquilo $C_{1-6})_2$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{d1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{c1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, -alquilo C_{1-4}-fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo

monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenilo, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C1-6, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C1-6)2, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})2, o -P(=O)-(alquilo C_{1-6})2;

en los grupos descritos anteriormente, los grupos del grupo S2 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), =CReRf, =NR^e, halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)-NHalquilo C_{1-6}, -(C=O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)alquilo C_{1-6}, y SF_5;

en los grupos descritos anteriormente, el -alquilo C_{1-4} no está sustituido; o 1, 2, 3, o 4 átomos de hidrógeno en el -alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -CH_2-hidroxi, -CH_2-ciano, y fenilo; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se

sustituyen con $-(CH_2)_j-$ para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con $=CR^eR^f$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^f es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

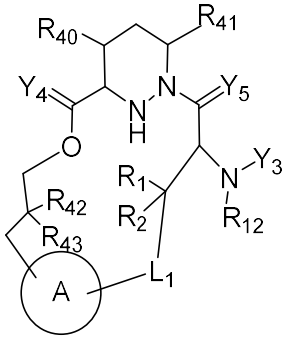
en los grupos descritos anteriormente, uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroalquilo C1-6son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 20 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo;

uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) átomos del anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo uno; o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo heteroarilo de 6 a 12 miembros-cicloalquilo fusionado son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heteroarilo de 6 a 12 miembros-heterociclilo fusionado son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo;

en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente;

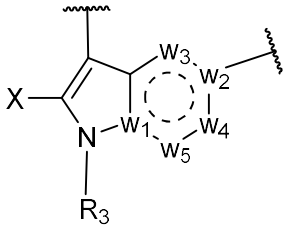
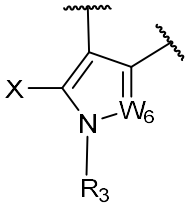
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente.

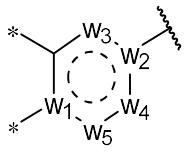
El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la fórmula (IC), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:



(IC)

en donde,

el anillo A es  o  ;

 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; 1 o 2 átomos del anillo del heteroarilo de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de

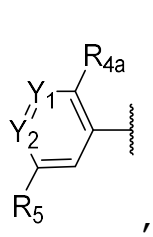
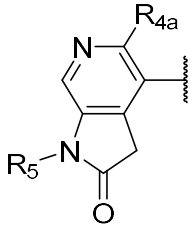
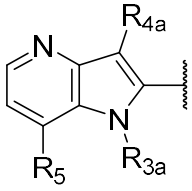
nitrógeno, oxígeno y azufre; 1 o 2 átomos del anillo del heterociclilo de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; el heterociclilo de 5 o 6 miembros es heterociclilo completamente saturado o heterociclilo parcialmente no saturado; $^{*}\diagup$ indica un sitio de enlace a la entidad de la izquierda;

en donde W_1 y W_2 se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente de CR_{13}, O, S, N y NH;

W_6 se selecciona de CR_{13} y N;

W_5 se selecciona de estar ausente, O, y CR_{14};

X es  ,  , o  ;

Y_1 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+-O^-);

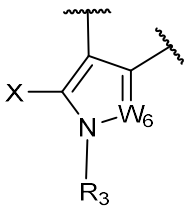
Y_2 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+-O^-);

R_{42} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{43} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{42} y R_{43}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

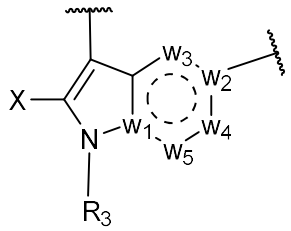
R_{40} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{41} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{40} y R_{41} se enlazan para formar -CH_2- o -CH_2CH_2-, en donde el -CH_2- o -CH_2CH_2- se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} deuterado;

cuando el anillo A es 

, L_1 es -N(R_{00})C(=O)-, -N(R_{00})C(=O)-O-, -alquilo C_{1-4}-N(R_{00})C(=O)-, -C(=O)N(R_{00})-alquilo C_{1-4}-, -alquilo

C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)$-, -alquilo C_{1-6} -O-sustituido o no sustituido, -alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -L_2-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, -L_2-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o -L_2-heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; L_2 es cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -O-, -alquilo C_{1-4}-, -$N(R_{00})$-, -C(=O)-, -CR_{09}=CR_{10}-, -$N(R_{00})C(=O)$-, o -$N(R_{00})C(=S)$-;

cuando el anillo A es 

:

cuando al menos uno de W_1, W_2, W_3, W_4, y W_5 es un heteroátomo seleccionado de O, S, N, y NH, L_1 es -$N(R_{00})C(=O)$-, -$N(R_{00})C(=O)$-O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)$-, -$C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)$-, alquilo C_{1-6}-O-sustituido o no sustituido, alquenilo C2-6-O-sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros

sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, $-L_2$-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, $-L_2$-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o $-L_2$-heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico sustituido o no sustituido;

L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, $-N(R_{00})-$, -C(=O)-, $-CR_{09}=CR_{10}-$, $-N(R_{00})C(=O)-$, o $-N(R_{00})C(=S)-$;

o,

cuando W_1 y W_2 son ambos C, y W_3, W_4, y W_5 son todos CH, L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-O-$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)$-alquilo C_{1-4}, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)-$, -alquilo C_{1-6}-O- sustituido o no sustituido, o -alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido;

R_{00} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{3a} es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} deuterado;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8- a 10- miembros sustituido o no sustituido;

R_{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_5 es hidrógeno, $-NR_{01}R_{02}$, $-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}$

R_{04}, -O-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -O-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-R_{03}, -O-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -$N(R_{06})C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -$N(R_{06})C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-$C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -$CH=CR_{01}R_{02}$,-alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-C_{2-4} alquenilo-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -$C=CR_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, -$N=S(=O)(R_{06})$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$N(R_{06})$-$S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$S(=O)(R_{06})(=N-R_{06})$, -$S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$)$(=N-R_{06})$, -$S(=O)_2$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$S(=O)_2$(-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$), o -$S(=O)$(-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$);

R_{01} y R_{02} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido; o

R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_{03} y R_{04} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, en donde 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ambos se sustituyen opcionalmente con $-(CH_2)_j-$ para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o

R_{03} y R_{04}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido

o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{05} es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} deuterado, o alquilo C_{1-6};

R_{06} es hidrógeno, deuterio, o alquilo C_{1-6};

Y_3 es $-C(=O)R_6$, $-C(=S)R_6$, $-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, $-S(=O)(R_{07})(R_{08})$, $-S(=O)_2(R_{07})(R_{08})$, $-P(=O)(R_{07})(R_{08})$, -C(=O)-alquilo C_{1-4}-NR_6-$S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, -C(=O)-alquilo C_{1-4}-$N=S(=O)(R_{07})(R_{08})$, o R_{11}; R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado; o

Y_3 y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido; en el heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{11} es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo fusionado al heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido;

R_{07} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{08} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{09} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

R_{10} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

Y_5 es O o S;

Y_4 es O o S;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

en los grupos descritos anteriormente, cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que cada uno de los grupos descritos anteriormente se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos seleccionados del grupo S1; los grupos del grupo S1 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: $-SF_5$, deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, ciano, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-20}, heterociclilo de 3 a 20 miembros, arilo C_{6-14}, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-arilo C_{6-14}, -O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-arilo C_{6-14}, -C≡C-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4} -

cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-hidroxi, -O-alquilo C_{1-4}-ciano, -O-alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo O-C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-arilo C_{6-14}, -$NR^{a1}R^{b1}$, -C(=O)-

$NR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)-NR^{d1}$-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-OR^{c1}$, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)O$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)O$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-arilo c, $-C(=O)$-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, $-C(=O)$-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-20}, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, $-C(=O)$-alquilo C_{1-6}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-C\equiv C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}$, $-C\equiv C$-alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-OR^{c1}, -alquilo C_{1-4}-$P(=O)$-(alquilo C_{1-6})$_2$, $-P(=O)$-(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$C(=O)$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$C(=O)$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$S(=O)_2$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}$, $-NR^{d1}$-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}-S(=O)_2-R^{c1}$, $-S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}-S(=O)_2-NR^{a1}R^{b1}$, y $-P(=O)$-(alquilo C_{1-6})$_2$; en donde el alquilo C_{1-6}, el alcoxi C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, y el alquinilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, deuterio, ciano, e hidroxi; el cicloalquilo C_{3-20}, el heterociclilo de 3 a 20 miembros, el arilo C_{6-14}, y el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituyen cada uno

independiente u opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionado del grupo S2;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{a1} y R^{b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}deuterado, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenil, -alquilo C_{1-4}-fenil, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, $-S(=O)_2$-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, o -C(=O)-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenil, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros,

el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo: nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$; o

cada R^{a1} y R^{b1}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 20 miembros, en donde cada heterociclilo de 3 a 20 miembros se sustituye independiente y opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{d1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{c1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-}

$_4$ -alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, -alquilo C_{1-4}-fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenilo, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C1-6, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})2, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})2, o -P(=O)-(alquilo C_{1-6})2;

en los grupos descritos anteriormente, los grupos del grupo S2 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), =CReRf, =NR^e, halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)-NHalquilo C_{1-6}, -

(C=O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)alquilo C_{1-6}, y SF_5;

en los grupos descritos anteriormente, el -alquilo C_{1-4} no está sustituido; o 1, 2, 3, o 4 átomos de hidrógeno en el -alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -CH_2-hidroxi, -CH_2-ciano, y fenilo; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con -$(CH_2)_j$- para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con =CR^eR^f;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^f es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo monocíclico de 3

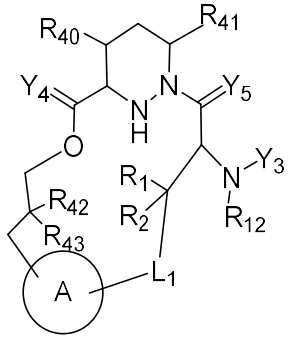
a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroalquilo C_{1-6} son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 20 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo uno; o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del cicloalquilo fusionado al heteroarilo de 6 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a

12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente;

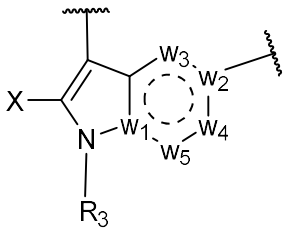
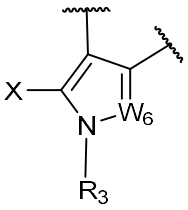
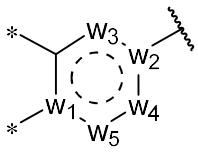
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente.

El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la fórmula (IB), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:



(IB)

en donde,

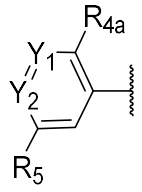
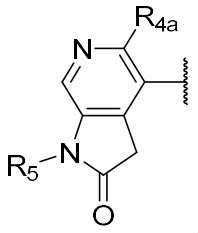
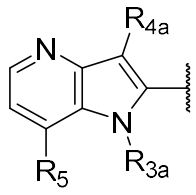
el anillo A es  o  ;  es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; 1 o 2 átomos del anillo del heteroarilo de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; 1 o 2 átomos del anillo del heterociclilo de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; el heterociclilo de 5 o 6 miembros es heterociclilo completamente saturado o heterociclilo parcialmente no saturado; o

en donde W_1 y W_2 se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente de CR_{13}, O, S, N y NH;

W_5 se selecciona de estar ausente, O, y CR_{14};

W_6 se selecciona de CR_{13} y N;

X es  ,  , o  ;

Y_1 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+–O^-);

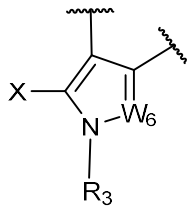
Y_2 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+–O^-);

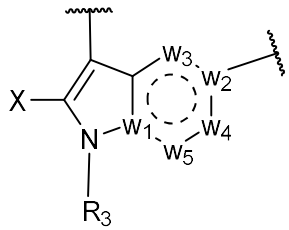
R_{42} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{43} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{42} y R_{43}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_{40} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{41} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{40} y R_{41} se enlazan para formar $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$, en donde $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2$ se sustituye opcionalmente con halógeno;

cuando el anillo A es  , L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)-O-$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)-$, -alquilo C_{1-6} O- sustituido o no sustituido, -alquenilo C_{2-6} -O- sustituido o no sustituido, cicloalquiloC_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, $-L_2$-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, $-L_2$-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o $-L_2$-heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, $-N(R_{00})-$, $-C(=O)-$, $-CR_{09}=CR_{10}-$, $-N(R_{00})C(=O)-$, o $-N(R_{00})C(=S)-$;

cuando el anillo A es  :

cuando al menos uno de W_1, W_2, W_3, W_4, y W_5 es un heteroátomo seleccionado de O, S, N, y NH, L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)-$

O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)$-, -$C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)$-, -alquilo C_{1-6}-O-sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6}-O-sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -L_2 arilo-C_{6-10} sustituido o no sustituido, -L_2-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o -L_2-heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, -$N(R_{00})$-, -C(=O)-, -$CR_{09}=CR_{10}$-, -$N(R_{00})C(=O)$-, o -$N(R_{00})C(=S)$-;

o,

cuando W_1 y W_2 son ambos C, y W_3, W_4, y W_5 son todos CH, L_1 es -$N(R_{00})C(=O)$-O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)$-, -$N(R_{00})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)$-, -alquilo C_{1-6}-Osustituido o no sustituido -, o alquenilo -C_{2-6}-O-sustituido o no sustituido;

R_{00} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{3a} es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} deuterado;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8- a 10- miembros sustituido o no sustituido;

R_{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_5 es hidrógeno, $-NR_{01}R_{02}$, $-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-

C(=O)-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -O-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-R_{03}, -O-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, $-N(R_{06})C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, $-N(R_{06})C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-C(=O)-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, $-CH=CR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, $-C=CR_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}- heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, $-N=S(=O)(R_{06})$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), $-N(R_{06})$-S(=O)(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), $-S(=O)(R_{06})(=N-R_{06})$, -

$S(=O)(-alquilo\ C_{1-4}-NR_{01}R_{02})(=N-R_{06})$, $-S(=O)_2(-alquilo\ C_{1-4}-NR_{01}R_{02})$, $-S(=O)(-alquilo\ C_{1-4}-NR_{01}R_{02})$, $-S(=O)_2(-alquilo\ C_{1-4}-C(R_{05})R_{03}R_{04})$, o $-S(=O)(-alquilo\ C_{1-4}-C(R_{05})R_{03}R_{04})$;

R_{01} y R_{02} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido; o

R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_{03} y R_{04} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, en donde opcionalmente, 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ambos se sustituyen con $-(CH_2)_j-$ para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5 o 6; o

R_{03} y R_{04}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{05} es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} deuterado, o alquilo C_{1-6};

R_{06} es hidrógeno, deuterio, o alquilo C_{1-6};

Y_3 es $-C(=O)R_6$, $-C(=S)R_6$, $-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, $-S(=O)(R_{07})(R_{08})$, $-S(=O)_2(R_{07})(R_{08})$, $-P(=O)(R_{07})(R_{08})$, -C(=O)-alquilo C_{1-4}-NR_6-$S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, -C(=O)-alquilo C_{1-4}-$N=S(=O)(R_{07})(R_{08})$, o R_{11}; R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado; o

Y_3 y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido; en el heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos del anillo son

heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{11} es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo fusionado al heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido;

R_{07} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4)

grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{08} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{09} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

R_{10} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

Y_5 es O o S;

Y_4 es O o S;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

en los grupos descritos anteriormente, cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que los grupos descritos anteriormente están cada uno independientemente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos seleccionados del grupo S1; los grupos del grupo S1 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, ciano, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-20}, heterociclilo de 3 a 20 miembros, arilo C_{6-14}, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-arilo C_{6-14}, -O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-arilo C_{6-14}, -C≡C-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-

heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-hidroxi, -O-alquilo C_{1-4}-ciano, -O-alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-}

$_{6}$, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-arilo C_{6-14}, $-NR^{a1}R^{b1}$, -C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C(=O)-NR^{d1}-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-OR^{c1}$, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-arilo C_{6-14}, -C(=O)-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C(=O)-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-OR^{c1}, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-S(=O)$_2$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}$-C(=O)-R^{c1}, $-NR^{d1}$-C(=O)-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-NR^{d1}$-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}$-S(=O)$_2$-R^{c1}, -S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}$-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, en donde el alquilo C_{1-6}, el alcoxi C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, y el alquinilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, deuterio, ciano, e hidroxi; y el cicloalquilo C_{3-20}, el heterociclilo de 3 a 20 miembros, el arilo C_{6-14}, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y el heteroarilo

bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituyen cada uno independiente u opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionado del grupo S2;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{a1} y R^{b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}deuterado, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenil, -alquilo C_{1-4}-fenil, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, $-S(=O)_2$-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, o -C(=O)-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenil, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros,

el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo: nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$; o

cada R^{a1} y R^{b1}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 20 miembros, en donde cada heterociclilo de 3 a 20 miembros se sustituye independiente y opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{d1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{c1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-}

$_4$ -alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, -alquilo C_{1-4}-fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenilo, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH_2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, o -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$;

en los grupos descritos anteriormente, los grupos del grupo S2 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH_2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)-NHalquilo C_{1-6}, -

(C=O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)alquilo C_{1-6}, y SF_5;

en los grupos descritos anteriormente, el -alquilo C_{1-4} no está sustituido; o 1, 2, 3, o 4 átomos de hidrógeno en el -alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -CH_2-hidroxi, -CH_2-ciano, y fenilo; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con -$(CH_2)_j$- para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con =CR^eR^f;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^f es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo monocíclico de 3

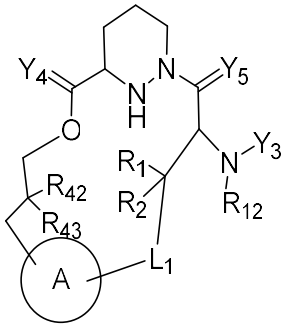
a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroalquilo C_{1-6} son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 20 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo uno; o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del cicloalquilo fusionado al heteroarilo de 6 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a

12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente;

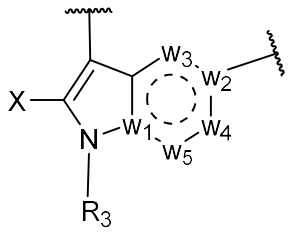
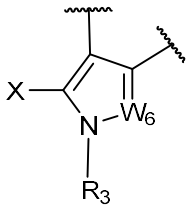
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente.

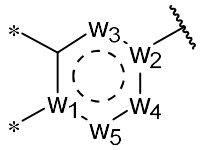
El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la fórmula (IA), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:



(IA)

en donde,

el anillo A es  o  ;

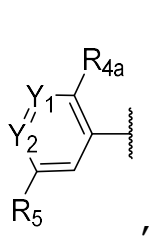
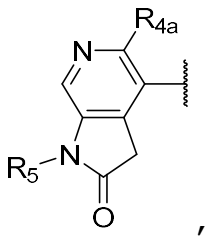
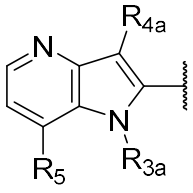
 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; 1 o 2 átomos del anillo del heteroarilo de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; 1 o 2 átomos del anillo del heterociclilo de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; el heterociclilo de 5 o 6 miembros es heterociclilo completamente saturado o heterociclilo parcialmente no saturado;

en donde W_1 y W_2 se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente de CR_{13}, O, S, N y NH;

W_5 se selecciona de estar ausente, O, y CR_{14};

W_6 se selecciona de CR_{13} y N;

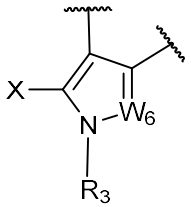
X es  ,  , o  ;

Y_1 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+–O^-);

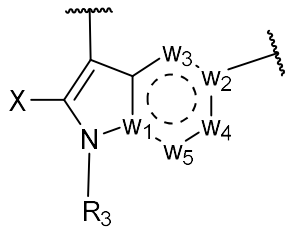
Y_2 es N o CH, en donde N puede oxidarse (N^+–O^-);

R_{42} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{43} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{42} y R_{43}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;



cuando el anillo A es , L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)-O-$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)-$, -alquilo C_{1-6}-O- sustituido o no sustituido, -alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, $-L_2$-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, $-L_2$-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o $-L_2$-heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, $-N(R_{00})-$, $-C(=O)-$, $-CR_{09}=CR_{10}-$, $-N(R_{00})C(=O)-$, o $-N(R_{00})C(=S)-$;



cuando el anillo A es :

cuando al menos uno de W_1, W_2, W_3, W_4, y W_5 es un heteroátomo seleccionado de O, S, N, y NH, L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)-$

O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)$-, -$C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)$-, -alquilo C_{1-6}-O- sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -L_2-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, -L_2-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o -L_2-heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, -$N(R_{00})$-, -C(=O)-, -$CR_{09}=CR_{10}$-, -$N(R_{00})C(=O)$-, o -$N(R_{00})C(=S)$-;

o,

cuando W_1 y W_2 son ambos C, y W_3, W_4, y W_5 son todos CH, L_1 es -$N(R_{00})C(=O)$-O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)$-, -$N(R_{00})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)$-, alquilo C_{1-6}-O-sustituido o no sustituido, o -alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido; o

cuando W_1, W_2, W_3, W_4, y W_5 son todos C o CH, L_1 es -$N(R_{00})C(=O)$-O-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)$-, -$C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-

$N(R_{00})C(=S)-$, -alquilo C_{1-6}-O- sustituido o no sustituido, o alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido; R_{00} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{3a} es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} deuterado; R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; R_5 es hidrógeno, $-NR_{01}R_{02}$, $-C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, alquilo $-C_{1-4}$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-

$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -O-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-$N(R_{06})C(=O)$-R_{03}, -O-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -$N(R_{06})C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -$N(R_{06})C(=O)$-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-$C(=O)$-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -$CH=CR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$, -alquilo C_{1-4}-alquenilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$, -$C=CR_{03}R_{04}$, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, -O-heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, -$N=S(=O)(R_{06})$(-alquilo

C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -N(R_{06})-S(=O)(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -S(=O)(R_{06})(=N-R_{06}), -S(=O)(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$)(=N-R_{06}), -$S(=O)_2$(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -S(=O)(-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$), -$S(=O)_2$(-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$), o -S(=O)(-alquilo C_{1-4}-$C(R_{05})R_{03}R_{04}$);

R_{01} y R_{02} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido; o

R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_{03} y R_{04} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, en donde opcionalmente, 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ambos se sustituyen con -$(CH_2)_j$- para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5 o 6; o

R_{03} y R_{04}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{05} es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} deuterado, o alquilo C_{1-6};

R_{06} es hidrógeno, deuterio, o alquilo C_{1-6};

Y_3 es $-C(=O)R_6$, $-C(=S)R_6$, $-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, $-S(=O)(R_{07})(R_{08})$, $-S(=O)_2(R_{07})(R_{08})$, $-P(=O)(R_{07})(R_{08})$, -C(=O)-alquilo C_{1-4}-NR_6-$S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$, -C(=O)-alquilo C_{1-4}-$N=S(=O)(R_{07})(R_{08})$, o R_{11}; R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado; o

Y_3 y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido; en el heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno, un átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, y opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2, o 3) átomos del anillo son

heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R_{11} es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo fusionado al heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a 12 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido;

R_{07} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4)

grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{08} es hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; las sustituciones se refieren a sustituciones con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R_{09} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

R_{10} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

Y_5 es O o S;

Y_4 es O o S;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{14} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

en los grupos descritos anteriormente, cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que los grupos descritos anteriormente están cada uno independientemente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos seleccionados del grupo S1; los grupos del grupo S1 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, ciano, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-20}, heterociclilo de 3 a 20 miembros, arilo C_{6-14}, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-arilo C_{6-14}, -O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-arilo C_{6-14}, -C≡C-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-

heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-alquilo C_{1-4} heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-hidroxi, -O-alquilo C_{1-4}-ciano, -O-alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-}

$_6$, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-arilo C_{6-14}, $-NR^{a1}R^{b1}$, -C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)-NR^{d1}$-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-OR^{c1}$, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-arilo C_{6-14}, -C(=O)-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C(=O)-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}, -C(=O)-alquilo C_{1-6} -heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-OR^{c1}, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$S(=O)_2$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}$-C(=O)-R^{c1}, $-NR^{d1}$-C(=O)-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-NR^{d1}$-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}$-$S(=O)_2$-R^{c1}, $-S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{d1}$-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, en donde el C_{1-6} alquilo, el alcoxi C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, y el alquinilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, deuterio, ciano, e hidroxi; el cicloalquilo C_{3-20}, el heterociclilo de 3 a 20 miembros, el arilo C_{6-14}, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y el heteroarilo

bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados del grupo S2;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{a1} y R^{b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}deuterado, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenil, -alquilo C_{1-4}-fenil, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, $-S(=O)_2$-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, o -C(=O)-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenil, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros,

el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo: nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$; o

cada R^{a1} y R^{b1}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 20 miembros, en donde cada heterociclilo de 3 a 20 miembros se sustituye independiente y opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{d1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{c1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-}

$_4$ -alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, -alquilo C_{1-4}-fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenilo, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C1-6, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})2, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})2, o -P(=O)-(alquilo C_{1-6})2;

en los grupos descritos anteriormente, los grupos del grupo S2 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), =CReRf, =NR^e, halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)-NHalquilo C_{1-6}, -

(C=O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)alquilo C_{1-6}, y SF_5;

en los grupos descritos anteriormente, el -alquilo C_{1-4} no está sustituido; o 1, 2, 3, o 4 átomos de hidrógeno en el -alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -CH_2-hidroxi, -CH_2-ciano, y fenilo; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con -$(CH_2)_j$- para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con =CR^eR^f;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^f es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

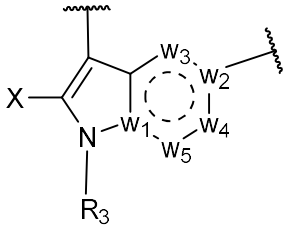
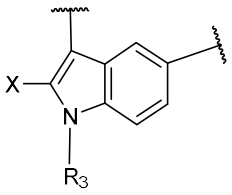
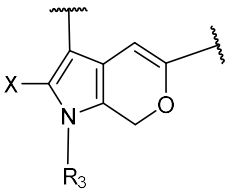
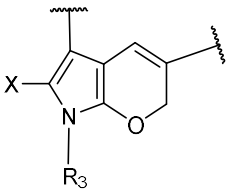
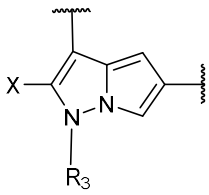
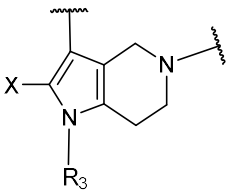
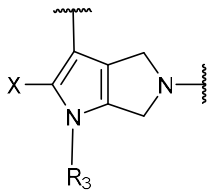
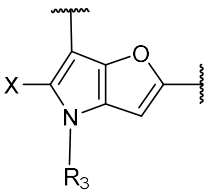
en los grupos descritos anteriormente, uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo monocíclico de 3

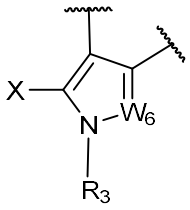
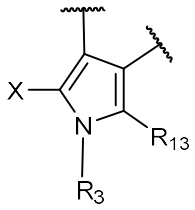
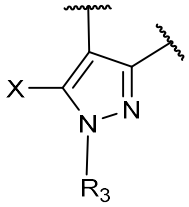
a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroalquilo C_{1-6} son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 20 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo uno; o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del cicloalquilo fusionado al heteroarilo de 6 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo fusionado a heteroarilo de 6 a

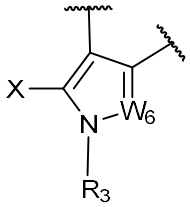
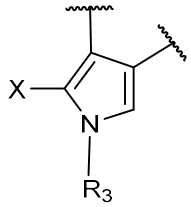
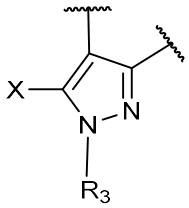
12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y =NR^e; R^e es como se definió anteriormente;

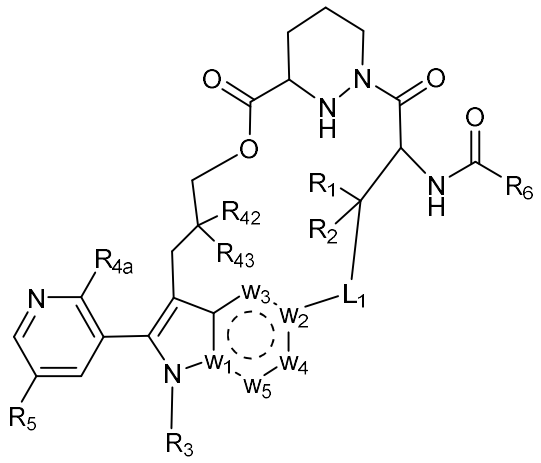
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y =NR^e; R^e es como se definió anteriormente.

En una modalidad,  se selecciona del siguiente grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde X y R_3 son cada uno como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

En una modalidad,  se selecciona de  y  , en donde R_{13}, X y R_3 son cada uno como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

En una modalidad,  se selecciona de  y  , en donde X y R_3 son cada uno como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la Fórmula (A), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:

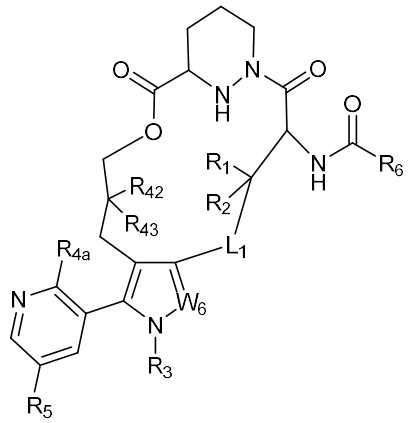


(A)

en donde, W_1 es CH, C, o N; W_2 es CH, C, o N; W_3 es CR_{13}, O, S, N, o NH; W_4 es CR_{13}, O, S, N, o NH; W_5 está ausente, O, o CR_{14};

R_1, R_2, R_3, R_{42}, R_{43}, R_{4a}, R_5, R_6, R_{13}, R_{14}, y L_1 son cada uno como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la Fórmula (B), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:

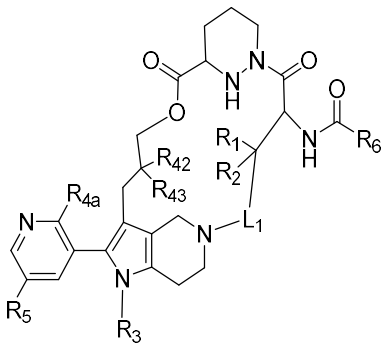


(B)

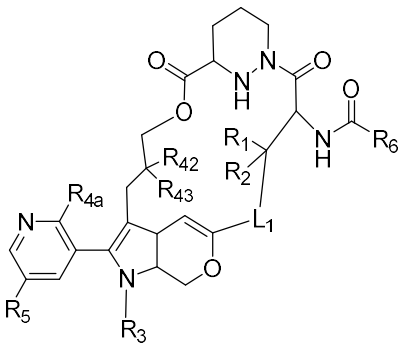
en donde W_6 se selecciona de CR_{13} y N;

R_1, R_2, R_3, R_{42}, R_{43}, R_{4a}, R_5, R_6, R_{13}, y L_1 son cada uno como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

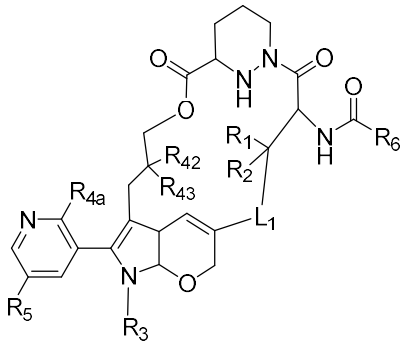
El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la Fórmula (A1), Fórmula (A2), Fórmula (A3), Fórmula (A4), Fórmula (A5), Fórmula (A6), Fórmula (B1), Fórmula (B2), Fórmula (B3) o Fórmula (B4), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:



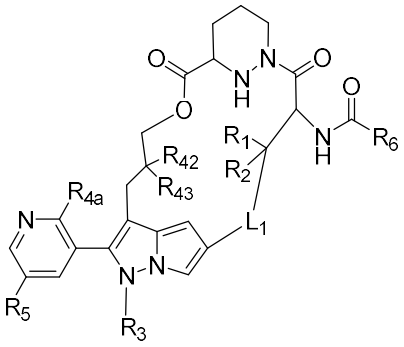
(A1)



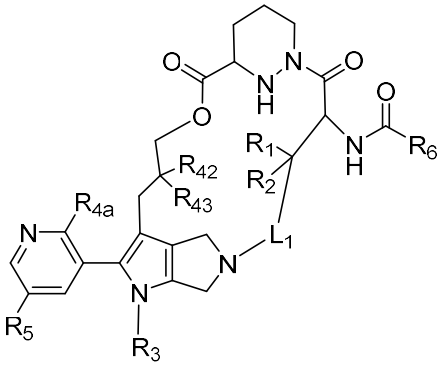
(A2)



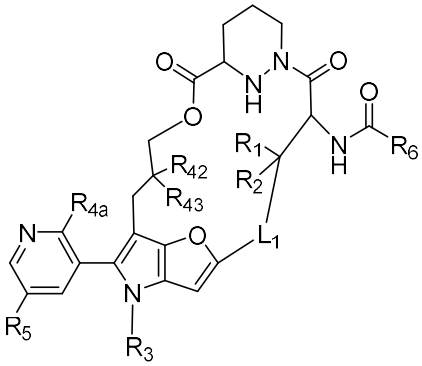
(A3)



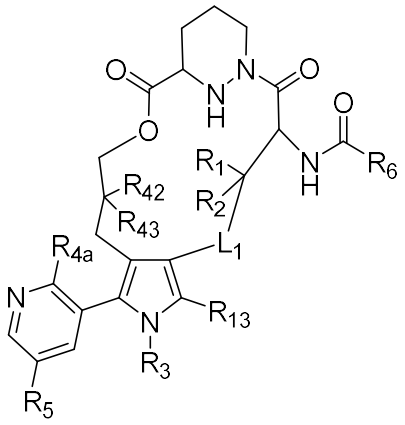
(A4)



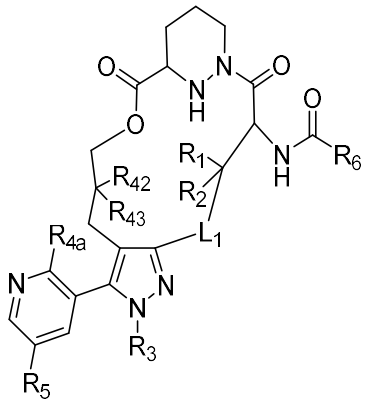
(A5)



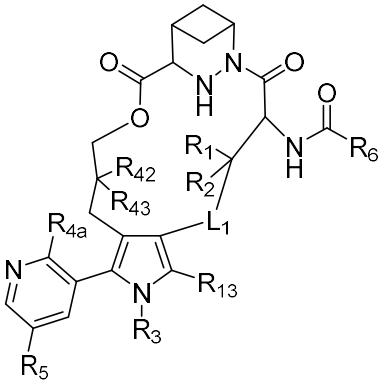
(A6)



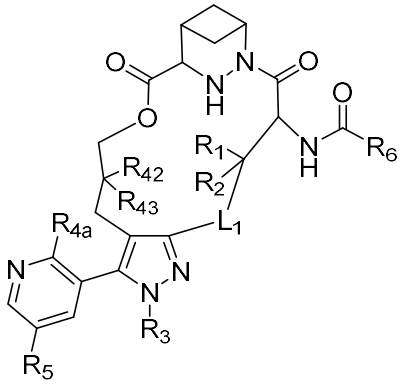
(B1)



(B2)



(B3)



(B4)

cada grupo es como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

En una modalidad, en la Fórmula (A1), Fórmula (A2), Fórmula (A3), Fórmula (A4), Fórmula (A5), Fórmula (A6), Fórmula (B1), Fórmula (B2), Fórmula (B3) o Fórmula (B4),

R_{13} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_{42} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{43} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{42} y R_{43}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-$, $-N(R_{00})C(=O)-O-$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{00})$-alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)-$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -alquilo C_{1-6}-O-,sustituido o no sustituido alquenilo C_{2-6}-O-sustituido o no sustituido -cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido, -L_2-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, -L_2-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o -L_2-heterociclilo de 3 a 8 miembros monocíclico sustituido o no sustituido; o

L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, $-N(R_{00})-$, $-C(=O)-$, $-CR_{09}=CR_{10}-$, $-N(R_{00})C(=O)-$, o $-N(R_{00})C(=S)-$;

R_{00} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8- a 10- miembros sustituido o no sustituido;

R_{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_5 es $-NR_{01}R_{02}$ o -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$;

R_{01} y R_{02} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido; o

R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_{09} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

R_{10} es hidrógeno, deuterio, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; la sustitución se refiere a la sustitución con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: deuterio y halógeno;

R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no

sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

en los grupos descritos anteriormente, cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que los grupos descritos anteriormente están cada uno independientemente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos seleccionados del grupo S1; los grupos del grupo S1 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, ciano, hidroxi, carboxilo, nitro, C_{1-6} alquilo, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-20}, heterociclilo de 3 a 20 miembros, arilo C_{6-14}, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-arilo C_{6-14}, -O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; -C≡C-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-arilo C_{6-14}, -C≡C-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-

heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-hidroxi, -O-alquilo C_{1-4}-ciano, -O-alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, $-S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-arilo C_{6-14}, $-NR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)-NR^{d1}$-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, $-OR^{c1}$, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-

$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-arilo C_{6-14}, -C(=O)-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y -C(=O)-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-C(=O)-NR^{a1} R^{b1}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-C(=O)-NR^{a1} R^{b1}, -alquilo C_{1-4}-OR^{c1}, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$S(=O)_2$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}, -NR^{d1}-C(=O)-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, -NR^{d1}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1}-$S(=O)_2$-R^{c1}, -$S(=O)_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1}-$S(=O)_2$-NR^{a1} R^{b1}, y -P(=O)-(C_{1-6} alquilo)$_2$, en donde el C_{1-6} alquilo, el alcoxi C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, y el alquinilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, deuterio, ciano, e hidroxi; el cicloalquilo C_{3-20}, el heterociclilo de 3 a 20 miembros, el arilo C_{6-14}, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados del grupo S2;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{a1} y R^{b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenil, -alquilo C_{1-4}-fenil, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, $-S(=O)_2$-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-heterociclilo de 3 a 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, o -C(=O)-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenil, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo

que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo: nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo $C_{1-6})_2$, y -P(=O)-(alquilo $C_{1-6})_2$; o

cada R^{a1} y R^{b1}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 20 miembros, en donde cada heterociclilo de 3 a 20 miembros se sustituye independiente y opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo $C_{1-6})_2$, y -P(=O)-(alquilo $C_{1-6})_2$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{d1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{c1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6}

monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, -alquilo C_{1-4}-fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenilo, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C1-6, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})2, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})2, o -P(=O)-(alquilo C_{1-6})2;

en los grupos descritos anteriormente, los grupos del grupo S2 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), =CReRf, =NR^e, halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)-NHalquilo C_{1-6}, -(C=O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)alquilo C_{1-6}, y SF_5;

en los grupos descritos anteriormente, el -alquilo C_{1-4} no está sustituido; o 1, 2, 3, o 4 átomos de hidrógeno en el -alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, $-CH_2$-hidroxi, $-CH_2$-ciano, y fenilo; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con $-(CH_2)_j-$ para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con $=CR^eR^f$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^f es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

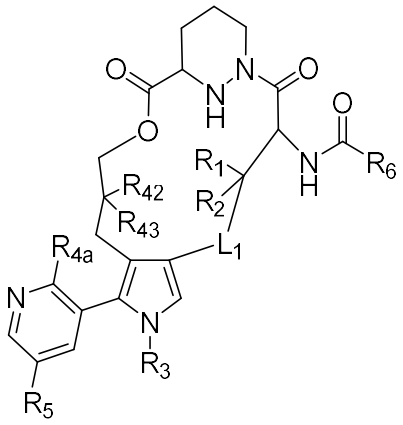
en los grupos descritos anteriormente, uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del

anillo del heteroalquilo C_{1-6} son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 20 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente;

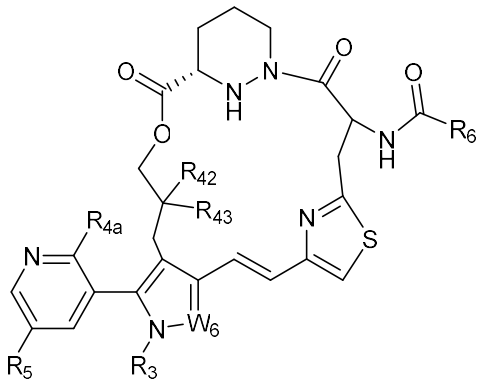
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente.

En una modalidad, la Fórmula (B1) se muestra de la siguiente manera:



, en donde cada grupo es como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la Fórmula (B5), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:

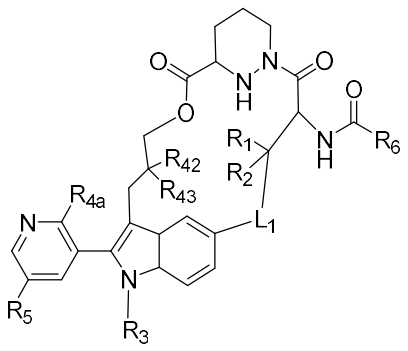


(B5)

en donde W_6 se selecciona de CR_{13} y N;

R_1, R_2, R_3, R_{42}, R_{43}, R_{4a}, R_5, R_6, R_{13}, y L_1 son cada uno como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

El primer aspecto de la presente descripción también proporciona un compuesto representado por la Fórmula (C1), o un derivado deuterado estable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este, o un profármaco de este:



(C1)

en donde cada grupo es como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción.

En una modalidad, en la Fórmula (C1),

R_{42} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R_{43} es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o

R_{42} y R_{43}, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

L_1 es $-N(R_{00})C(=O)-O-$, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{00})-$alquilo C_{1-4}-, -alquilo C_{1-4}-$N(R_{00})C(=S)-$, -alquilo C_{1-6}-O-sustituido o no sustituido, o -alquenilo C_{2-6}-O- sustituido o no sustituido;

R_{00} es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R_1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6}, o heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8- a 10- miembros sustituido o no sustituido;

R_{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_5 es $-NR_{01}R_{02}$ o -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$;

R_{01} y R_{02} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido; o

R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

en los grupos descritos anteriormente, cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que los grupos descritos anteriormente están cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos seleccionados del grupo S1; los grupos del grupo S1 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), $=CR^eR^f$, $=NR^e$, halógeno, ciano, hidroxi, carboxilo, nitro, C_{1-6} alquilo, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-20}, heterociclilo de 3 a 20 miembros, arilo C_{6-14}, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico

de 8 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-arilo C_{6-14}, -O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; -C≡C-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-arilo C_{6-14}, -C≡C-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C≡C-C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C≡C-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-C_{1-6} alquilo, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-hidroxi, -O-alquilo C_{1-4}-ciano, -O-alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-20}, -O-alquilo C_{1-4}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-O-arilo C_{6-14}, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo monocíclico de 5 o

6 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-alquilo C_{1-4}-O-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -S(=O)$_2$-alquilo C_{1-6}, -S(=O)$_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -S(=O)$_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-arilo C_{6-14}, -$NR^{a1}R^{b1}$, -C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C(=O)-NR^{d1}-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, -OR^{c1}, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)O-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-cicloalquilo C_{3-20}, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-arilo C_{6-14}, -C(=O)-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y -C(=O)-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-20}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heterociclilo de 3 a 20 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-14}, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -C≡C-alquilo C_{1-4}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-OR^{c1}, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-S(=O)$_2$-R^{c1}, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -alquilo C_{1-4}-NR^{d1}-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}, -NR^{d1}-C(=O)-alquilo C_{1-4}-R^{c1}, -NR^{d1}-C(=O)-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1}-S(=O)$_2$-R^{c1}, -S(=O) $_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, -NR^{d1}-S(=O)$_2$-$NR^{a1}R^{b1}$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, en donde el alquilo C_{1-6}, el alcoxi C_{1-6},

el alquenilo C_{2-6}, y el alquinilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, deuterium, ciano, e hidroxi; el cicloalquilo C_{3-20}, el heterociclilo de 3 a 20 miembros, el arilo C_{6-14}, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados del grupo S2;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{a1} y R^{b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-hidroxi, -alquilo C_{1-4}-ciano, -alquilo C_{1-4}-haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenil, -alquilo C_{1-4}-fenil, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, $-S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, $-S(=O)_2$-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, $-S(=O)_2$-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-$S(=O)_2$-cicloalquilo

C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-S(=O)$_2$-heterociclilo de 3 a 6 miembros, -C(=O)-alquilo C_{1-6}, -C(=O)-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, o -C(=O)-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenil, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo: nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$; o

cada R^{a1} y R^{b1}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo de 3 a 20 miembros, en donde cada heterociclilo de 3 a 20 miembros se sustituye independiente y opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, y -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{d1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{c1} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -haloalquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-alquilo C_{1-6} deuterado, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4}-haloalcoxi C_{1-6}, -alquilo C_{1-4} -alcoxi C_{1-6} deuterado, cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, -alquilo C_{1-4}-O-cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-O-heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, fenilo, -alquilo C_{1-4}-fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, -alquilo C_{1-4}-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o -alquilo C_{1-4}-heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, el fenilo, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o el heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C1-6, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C1-6)2, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})2, o -P(=O)-(alquilo C_{1-6})2;

en los grupos descritos anteriormente, los grupos del grupo S2 se seleccionan cada uno independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), tio (=S), =CReRf, =NR^e, halógeno, hidroxi, carboxilo, nitro, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} deuterado, -NH2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)-NHalquilo C_{1-6}, -(C=O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-4}-P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -(C=O)alquilo C_{1-6}, y SF_5;

en los grupos descritos anteriormente, el -alquilo C_{1-4} no está sustituido; o 1, 2, 3, o 4 átomos de hidrógeno en el -alquilo C_{1-4} cada uno se sustituye independientemente con un grupo seleccionado de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado, -CH_2-hidroxi, -CH_2-ciano, y fenilo; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con -$(CH_2)_j$- para formar cicloalquilo, en donde j es 2, 3, 4, 5, o 6; o 2 átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono del alquilo C_{1-4} ambos se sustituyen con =CR^eR^f;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^f es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

en los grupos descritos anteriormente, uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroalquilo C_{1-6} son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 20 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo; uno o más

(p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo del heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo;

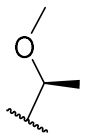
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente;

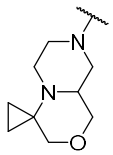
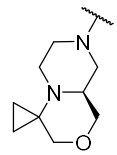
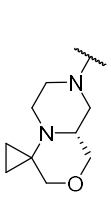
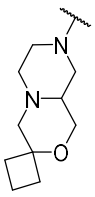
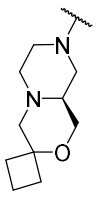
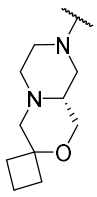
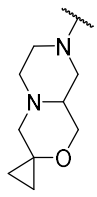
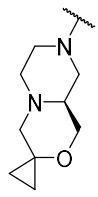
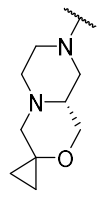
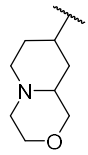
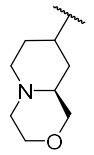
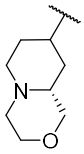
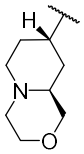
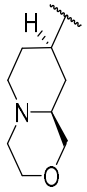
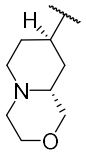
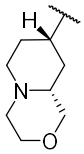
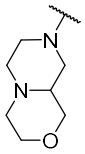
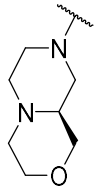
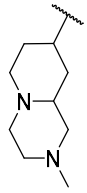
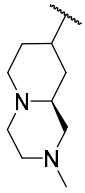
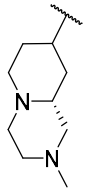
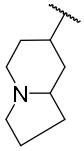
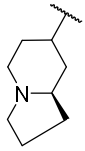
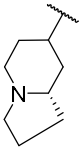
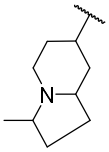
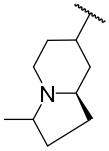
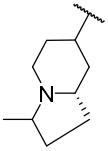
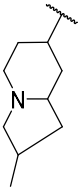
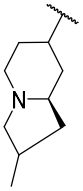
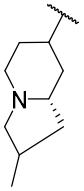
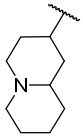
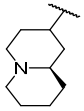
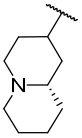
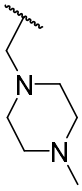
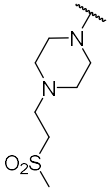
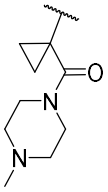
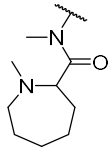
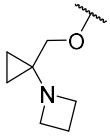
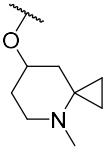
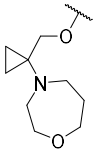
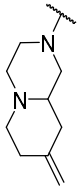
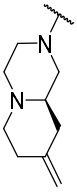
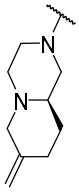
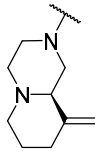
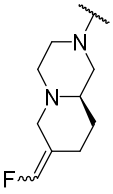
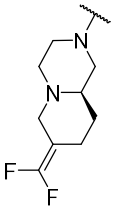
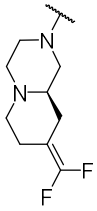
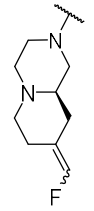
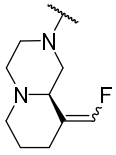
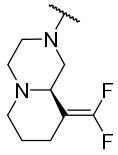
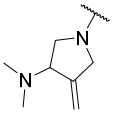
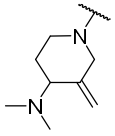
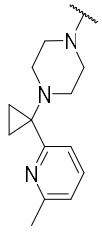
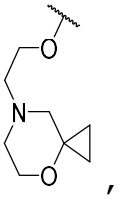
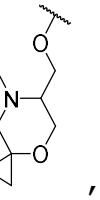
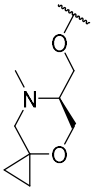
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente.

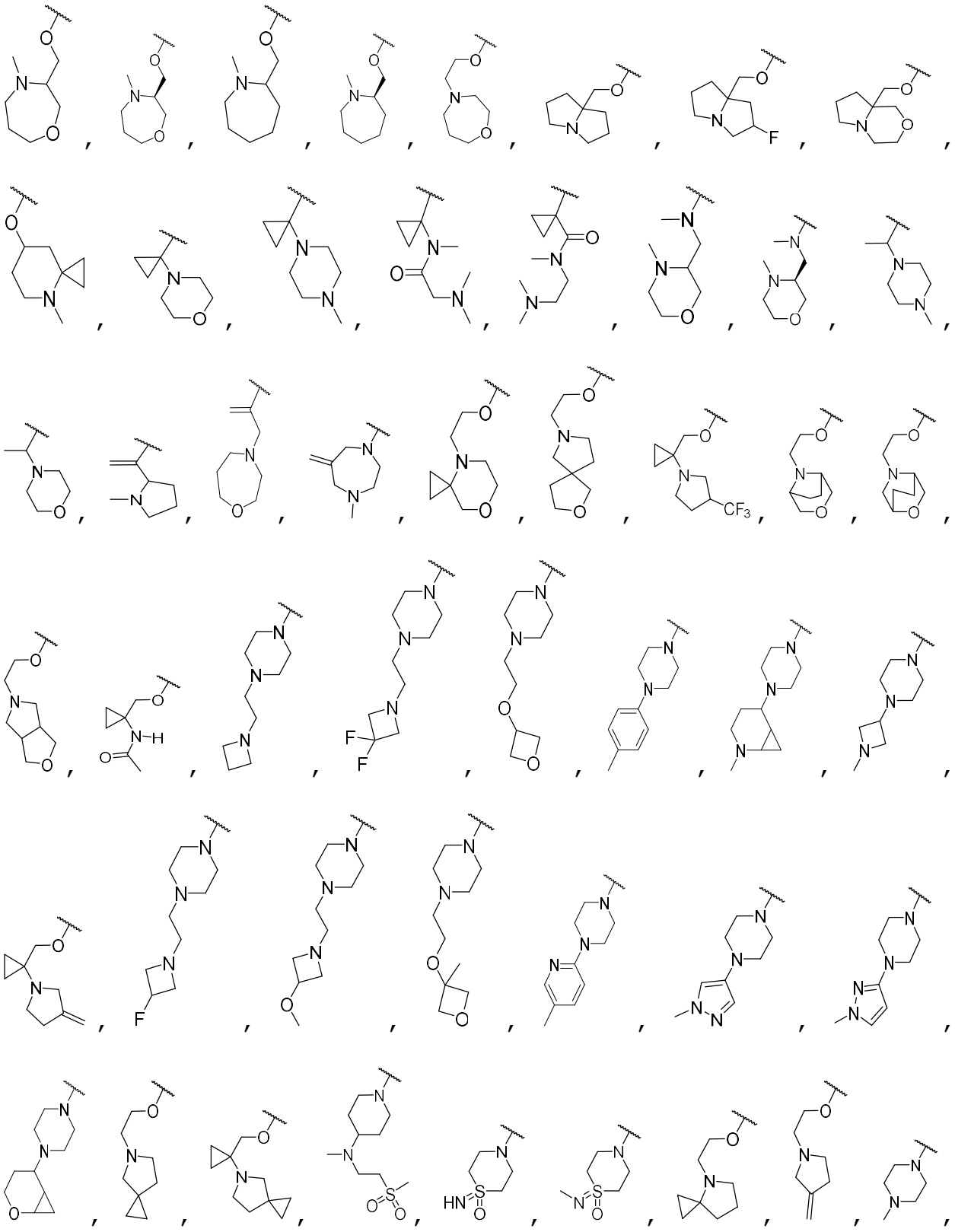
En una modalidad, R_{4a} es -alquilo C_{1-6}-alcoxi C_{1-6}.

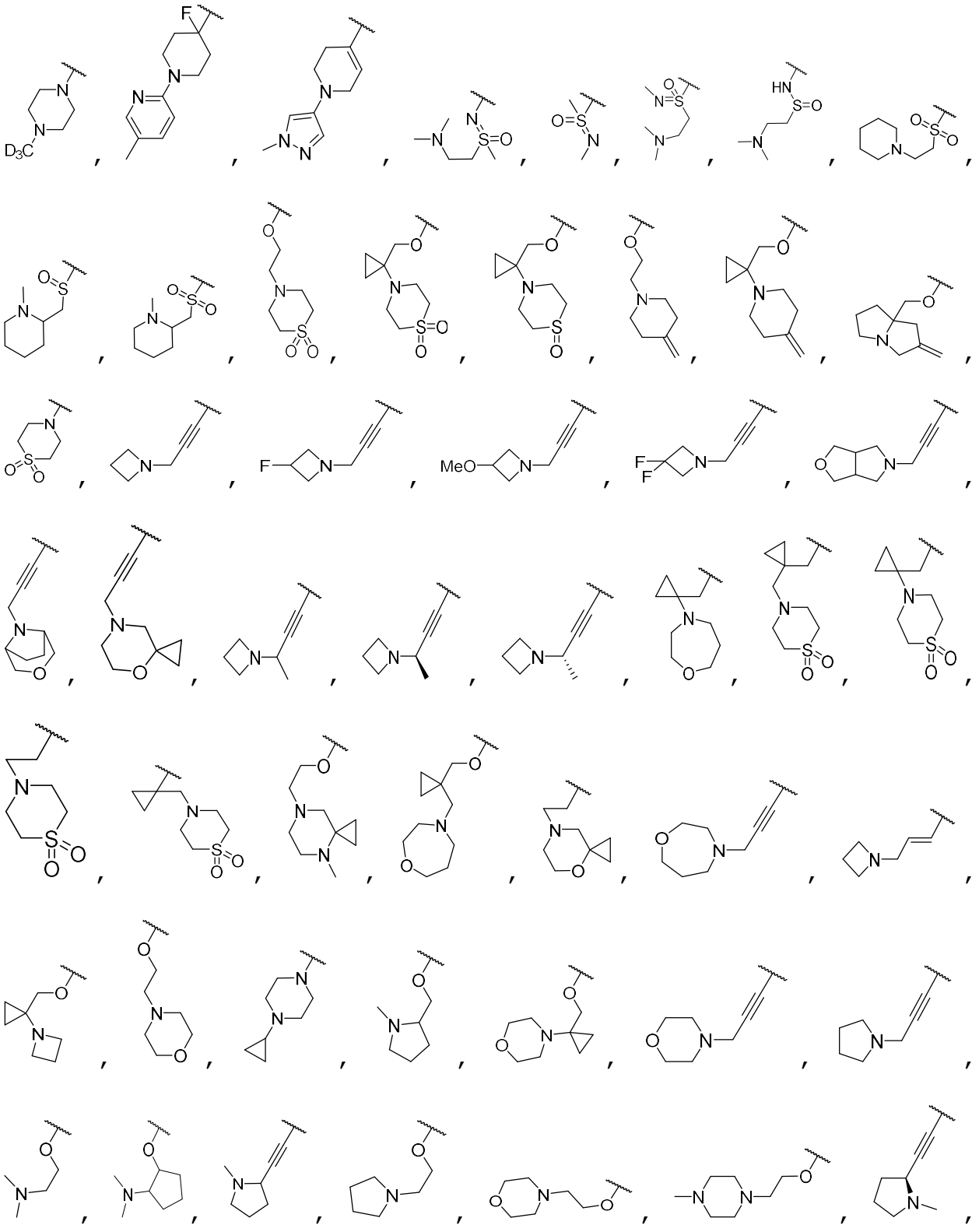
En una modalidad, R_{4a} es -alquilo C_{1-3}-alcoxi C_{1-3}.

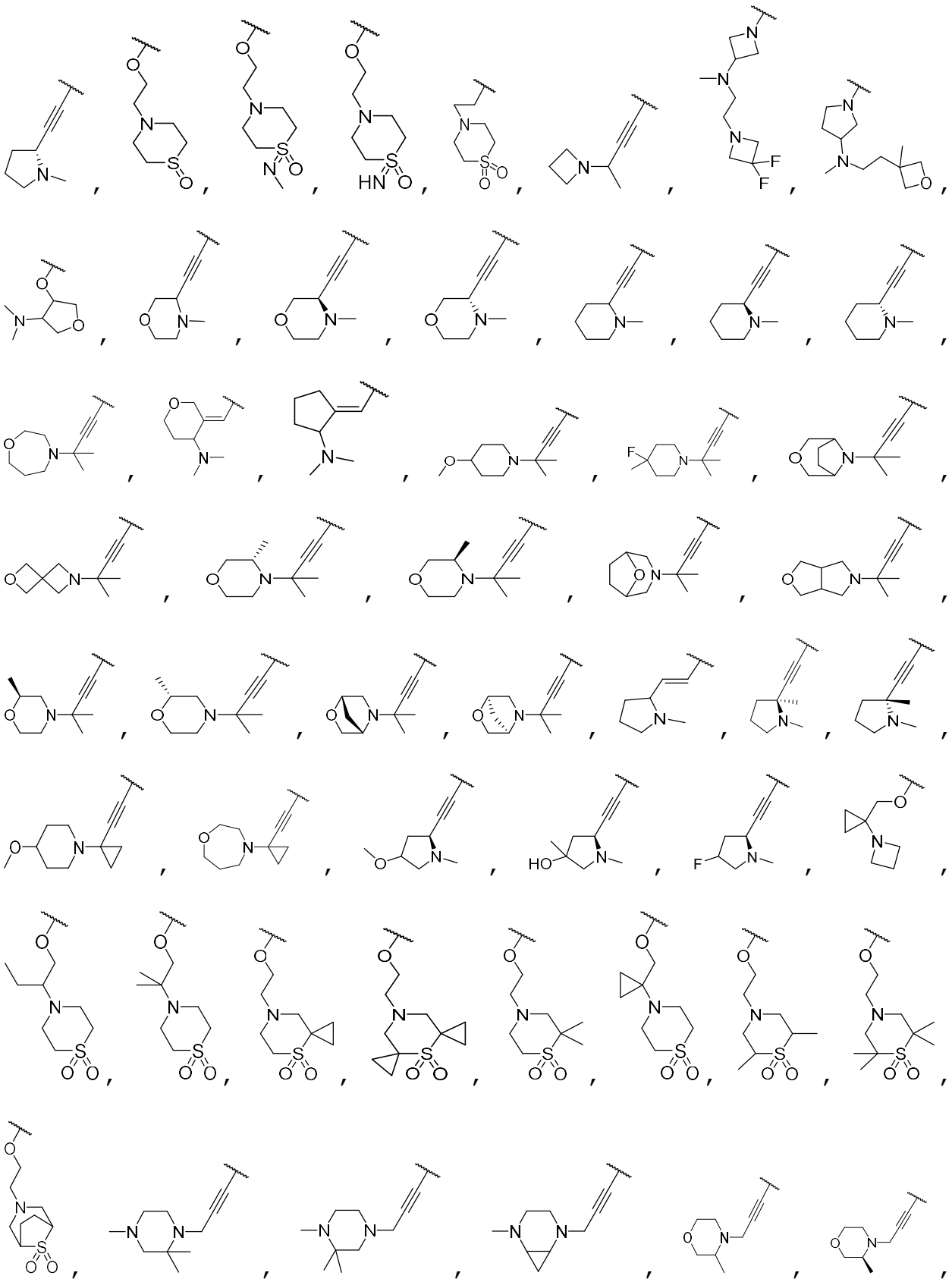
En una modalidad, R_{4a} es $-CH(CH_3)-O-CH_3$.

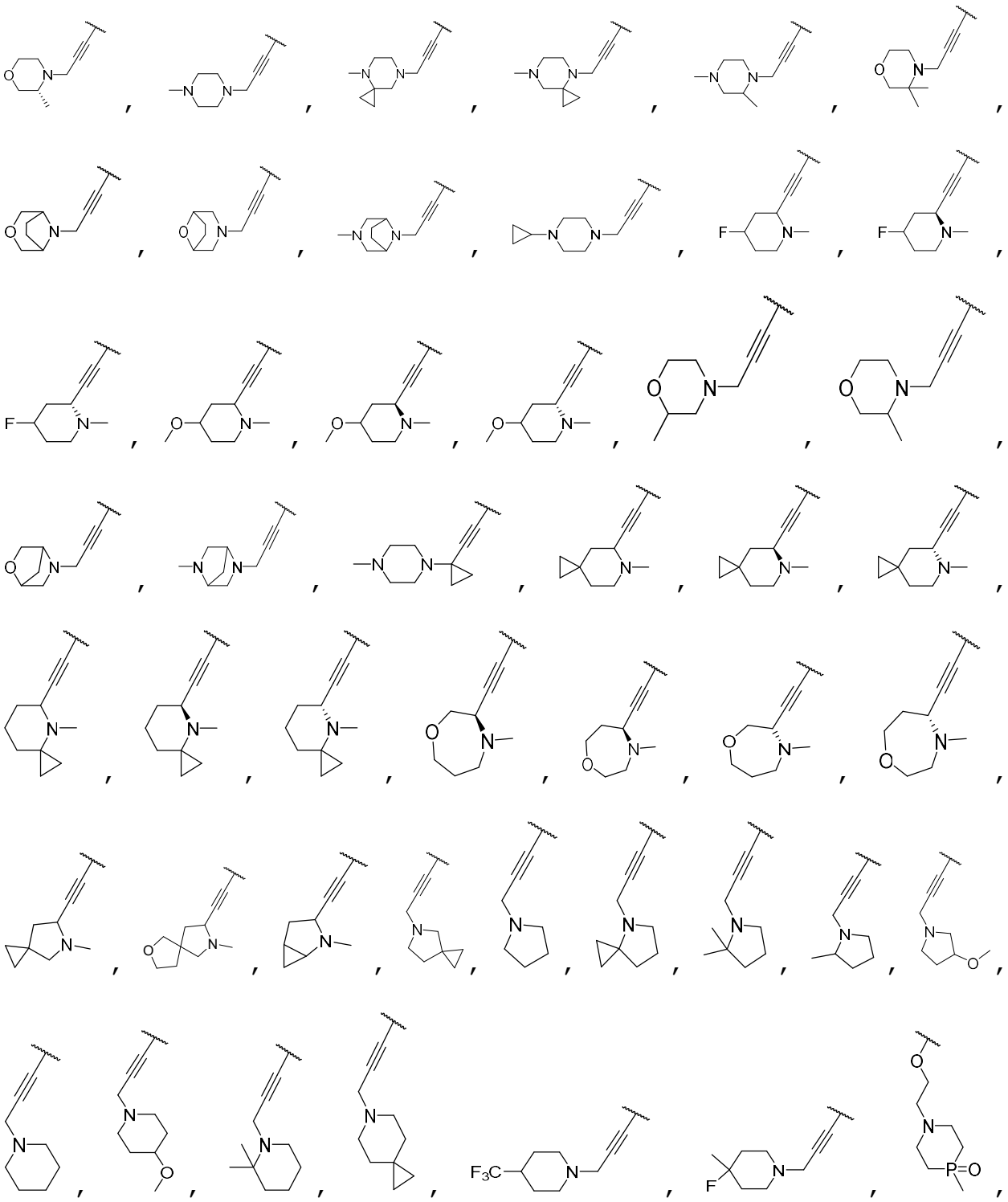
En una modalidad, R_{4a} es  .

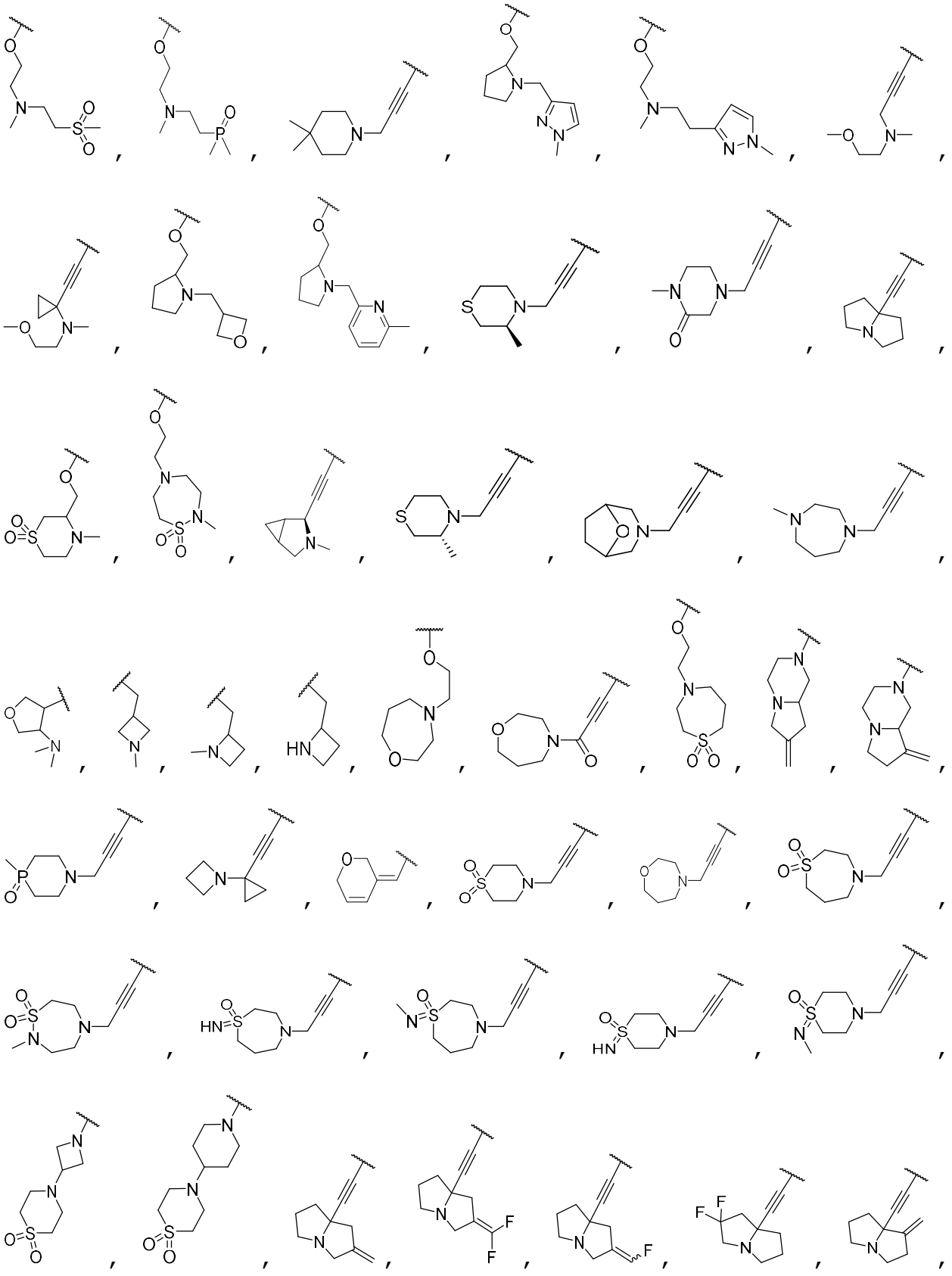
En una modalidad, R_5 se selecciona de hidrógeno,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  .

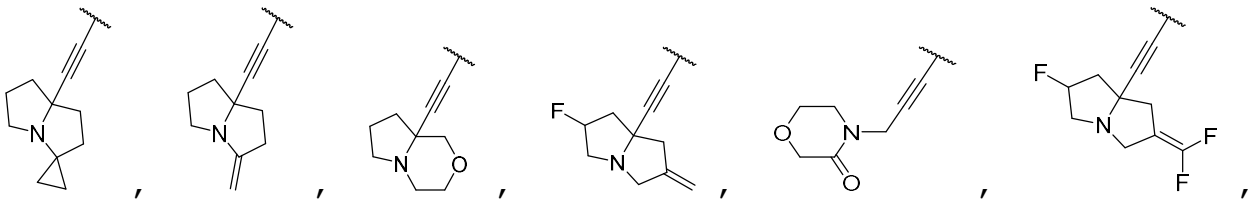
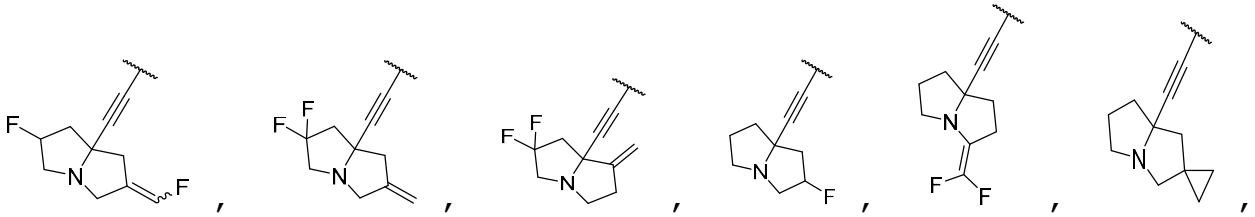
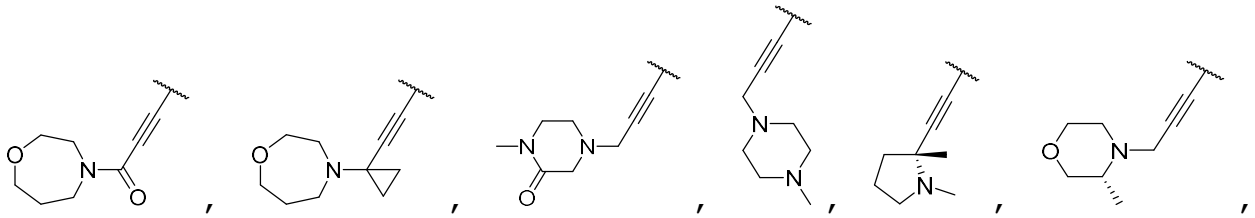
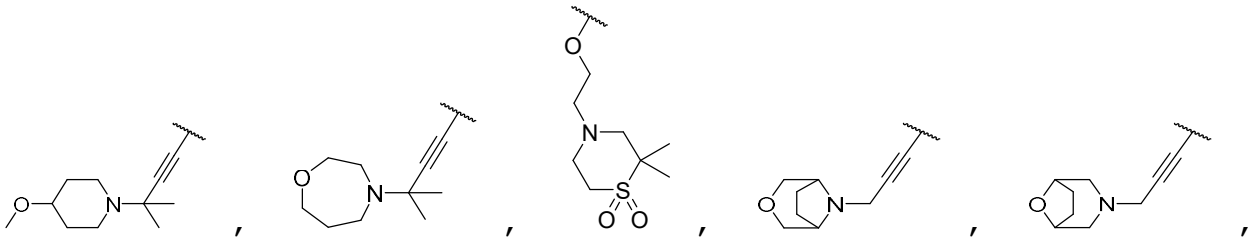
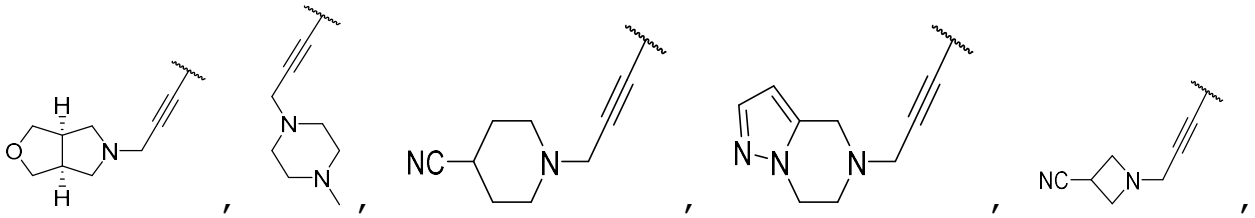
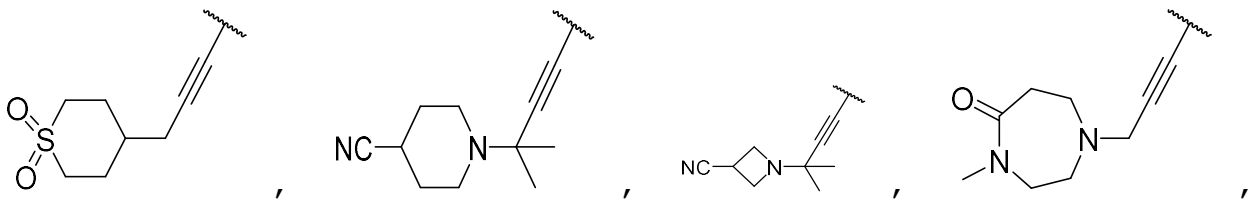


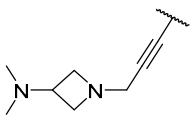
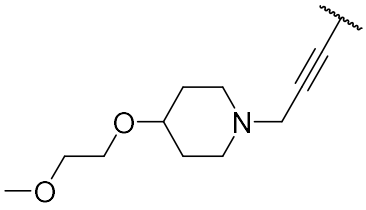
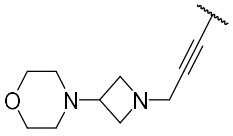
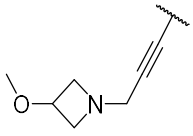
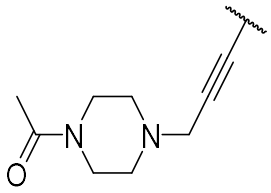
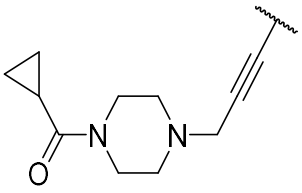


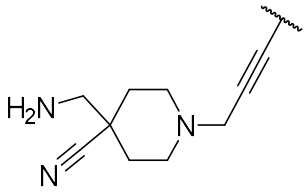
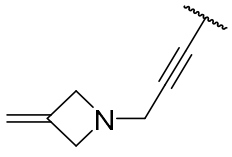
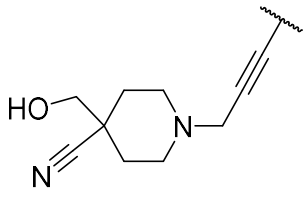






 ,  ,  ,  ,  , y  .

En una modalidad, R_5 se selecciona de  ,  , y  .

En una modalidad, R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} deuterado o cicloalquilo C_{3-6}.

En una modalidad, R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado.

En una modalidad, R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} deuterado.

En una modalidad, R_3 es etilo, isopropilo o ciclopentilo.

En una modalidad, R_3 es trifluoroetilo.

En una modalidad, R_{13} es hidrógeno o flúor.

En una modalidad, R_{13} es hidrógeno o metoxi.

En una modalidad, R_1 es hidrógeno; R_2 es hidrógeno.

En una modalidad, R_{42} es metilo; R_{43} es metilo.

En una modalidad, Y_4 es O.

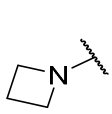
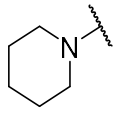
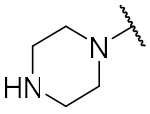
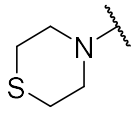
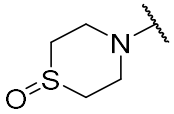
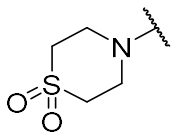
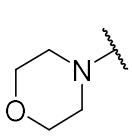
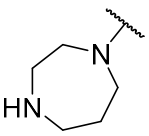
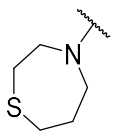
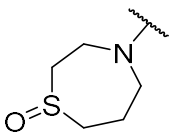
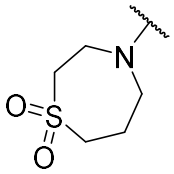
En una modalidad, Y_5 es O.

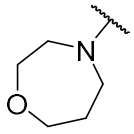
En una modalidad, R_{12} es hidrógeno.

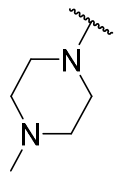
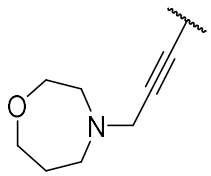
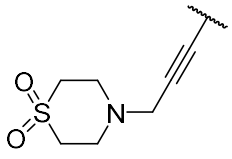
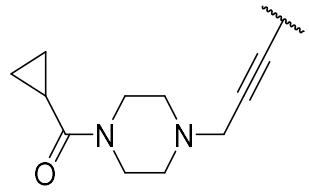
En una modalidad, R_5 es $-NR_{01}R_{02}$; R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

En una modalidad, R_5 es -alquinilo C_{2-4}-alquilo C_{1-4}-$NR_{01}R_{02}$; R_{01} y R_{02}, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

Uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) átomos del anillo del heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de hidrógeno en el grupo descrito anteriormente están sustituidos con un grupo seleccionado del grupo S1, en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado.

En una modalidad, el heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y


. Preferentemente, el heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros no está sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del siguiente grupo que consiste en: metilo, $-CH_2OH$, ciano, $-C(=O)CH_2OH$, y $-CH_2NH_2$.

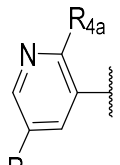
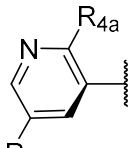
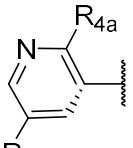
En una modalidad, R_5 se selecciona de  ,  ,  , y  .

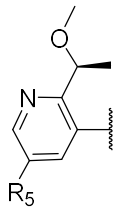
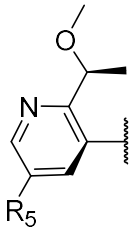
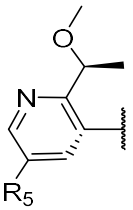
En una modalidad, Y_1 es N; Y_2 es CH.

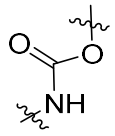
En una modalidad, Y_1 es CH; Y_2 es N.

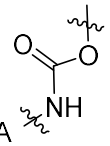
En una modalidad, Y_1 es N^+ $-O^-$; Y_2 es CH.

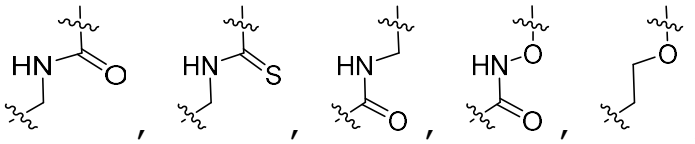
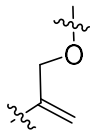
En una modalidad, Y_1 es CH; Y_2 es N^+-O^-.

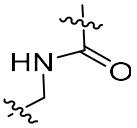
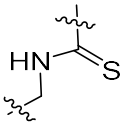
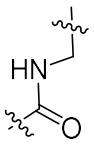
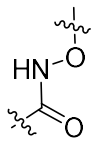
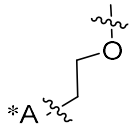
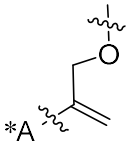
En una modalidad, X es  , p. ej.,  o  .

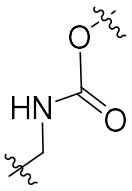
En una modalidad, X es  , p. ej.,  o  .

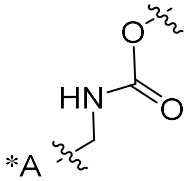
En una modalidad, L_1 es  .

En una modalidad, L_1 es  , en donde "A" indica el sitio de enlace al anillo A.

En una modalidad, L_1 es  , o  .

En una modalidad, L_1 es  ,  ,  ,  ,  , o  , en donde "A" indica el sitio de enlace al anillo A.

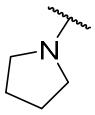
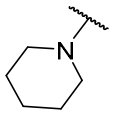
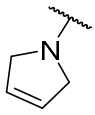
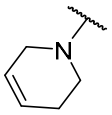
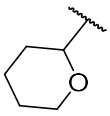
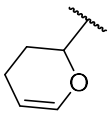
En una modalidad, L_1 es  .

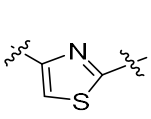
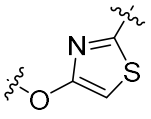
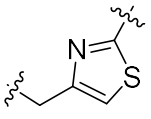
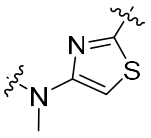
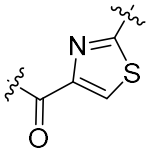
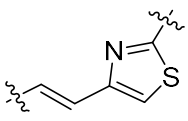
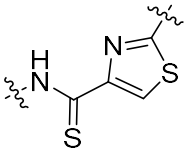
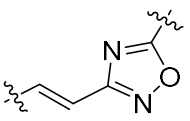
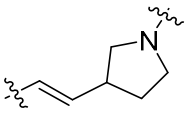
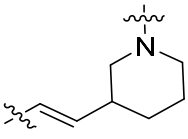
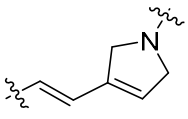
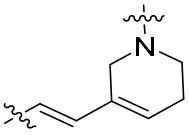
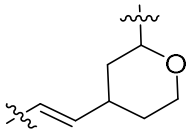
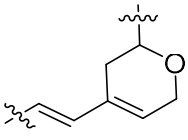
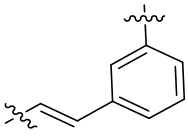
En una modalidad, L_1 es  , en donde "A" indica el sitio de enlace al anillo A.

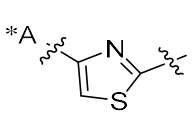
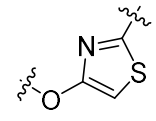
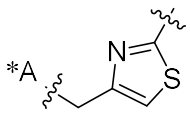
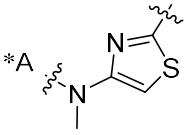
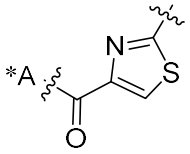
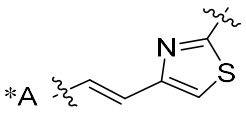
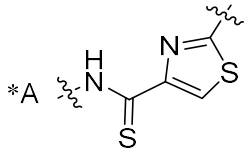
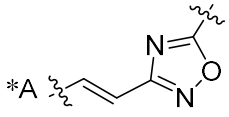
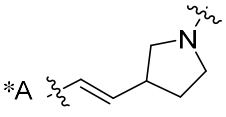
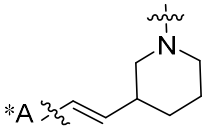
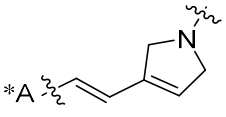
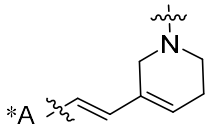
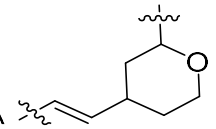
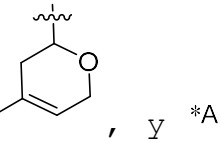
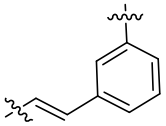
En una modalidad, L_1 es $-L_2$-arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido; L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, $-N(R_{00})-$, -C(=O)-, -C=C-, o $-N(R_{00})C(=S)-$. En una modalidad, el arilo C_{6-10} es fenilo o naftilo.

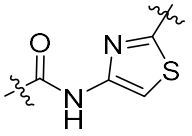
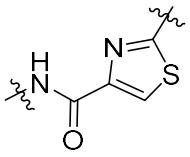
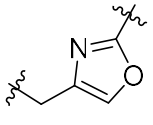
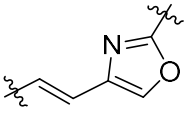
En una modalidad, L_1 es $-L_2$-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido; L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, -

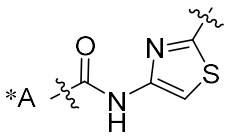
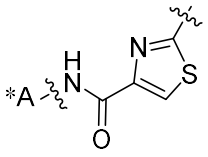
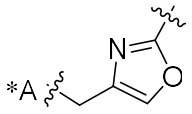
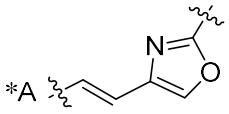
$N(R_{00})$-, -C(=O)-, -C=C-, o $-N(R_{00})C(=S)$-. En una modalidad, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros es tiazol u oxazol.

En una modalidad, L_1 es $-L_2$-heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; L_2 es -O-, -alquilo C_{1-4}-, $-N(R_{00})$-, -C(=O)-, -C=C-, o $-N(R_{00})C(=S)$-. En una modalidad, el heterociclilo de 3 a 8 miembros se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde la línea ondulada indica que el átomo del anillo es una posición de enlace, y la otra posición de enlace puede ser cualquier posición de los átomos restantes del anillo.

En una modalidad, L_1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

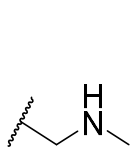
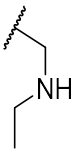
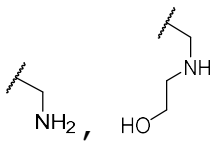
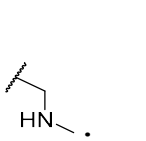
En una modalidad, L_1 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde "A" indica el sitio de enlace al anillo A.

En una modalidad, L_1 se selecciona de  ,  ,  , y  .

En una modalidad, L_1 se selecciona de  ,  ,  , y  , en donde "*A" indica el sitio de enlace al anillo A.

En una modalidad, R_6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido; las sustituciones son como se definen en la presente.

En una modalidad, el alquilo C_{1-6} es isopropilo, metilo, sec-butilo, isobutilo, n-propilo, etilo, pentilo, neopentilo o terc-pentilo.

En una modalidad, el heteroalquilo C_{1-6} es  ,  ,  ,  ,  , o .

En una modalidad, el cicloalquilo C_{3-6} es ciclopropilo.

En una modalidad, el heterociclilo de 3 a 8 miembros es azetidinilo, tietanilo, tetrahidropirrolilo, un anillo tetrahidrofurano fusionado con ciclopropano, un anillo tetrahidropirrol fusionado con ciclopropano o un anillo tetrahidrotiofeno fusionado con ciclopropano.

En una modalidad, cada una de las sustituciones se refiere independientemente a que los grupos descritos anteriormente están cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos seleccionados del grupo S1; cada uno de los grupos del grupo S1 se selecciona independientemente del siguiente grupo que consiste en: deuterio, oxo (=O), $=NR^e$, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3 a 8 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, -alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo C_{1-4}-fenilo y $-NR^{a1}R^{b1}$, en donde el alquilo C_{1-6} y el alcoxi C_{1-6} están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, deuterio, ciano e hidroxi; el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo de 3 a 8 miembros, el fenilo, el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y el heteroarilo biciclo de 8 a 10 miembros se sustituyen independiente y opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo S2;

en los grupos descritos anteriormente, cada R^{a1} y R^{b1} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6};

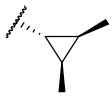
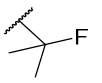
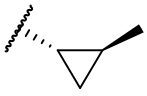
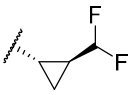
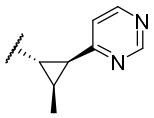
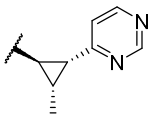
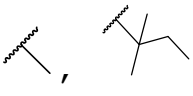
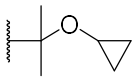
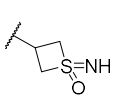
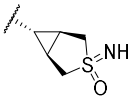
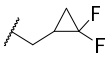
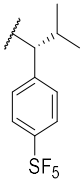
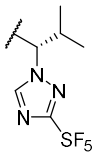
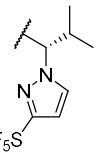
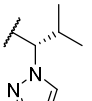
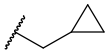
en los grupos descritos anteriormente, cada uno de los grupos del grupo S2 se selecciona independientemente del siguiente grupo que consiste en: halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -(C=O) alquilo C_{1-6}, $-SF_5$, y $-CH_2$-hidroxi;

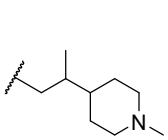
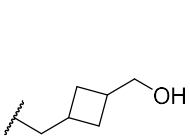
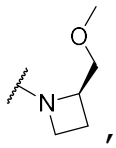
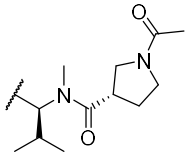
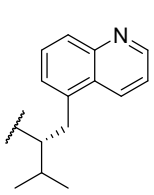
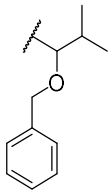
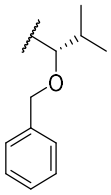
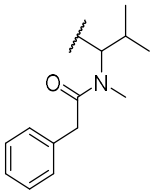
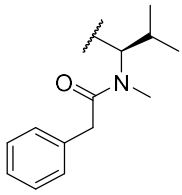
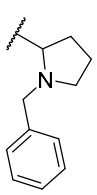
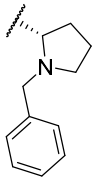
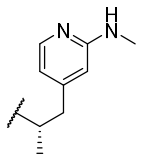
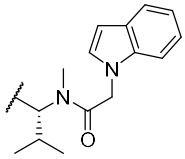
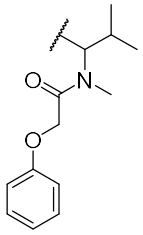
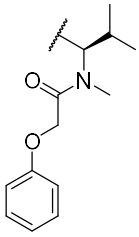
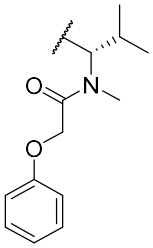
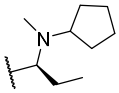
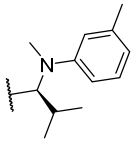
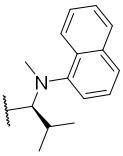
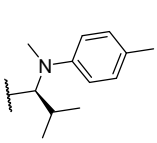
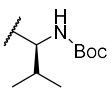
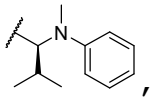
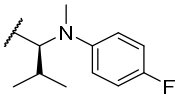
en los grupos descritos anteriormente, cada R^e es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alquilo C_{1-6} deuterado;

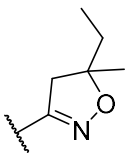
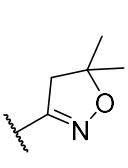
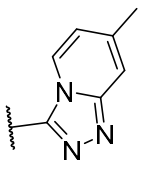
en los grupos descritos anteriormente, uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) átomos del anillo del heterociclilo de 3 a 8 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) átomos del anillo del heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo del heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo;

en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de azufre, el átomo de azufre se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente;

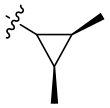
en donde cuando el átomo del anillo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de oxo y $=NR^e$; R^e es como se definió anteriormente.

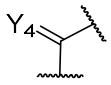
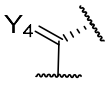
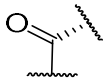
En una modalidad, R_6 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , y  .

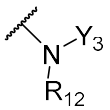
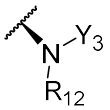
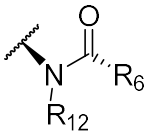
En una modalidad, R_6 se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En una modalidad, R_{11} se selecciona de  ,  , y  .

En una modalidad, R_6 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, en donde la sustitución es como se define en una cualquiera de las modalidades en la presente.

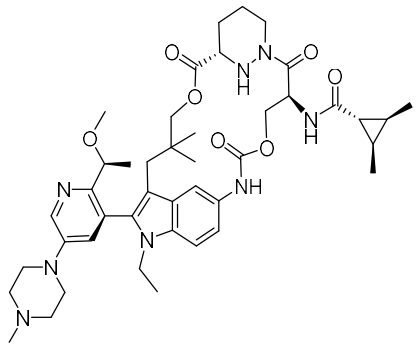
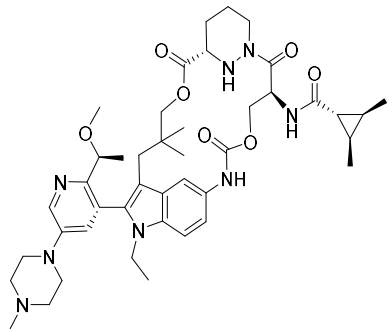
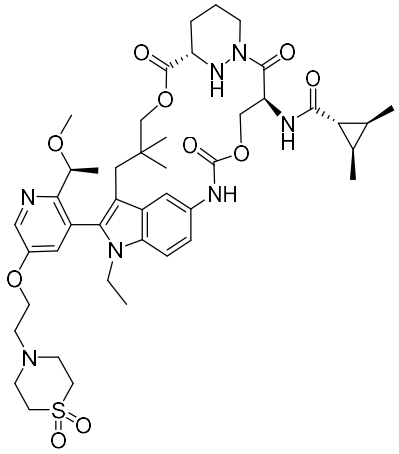
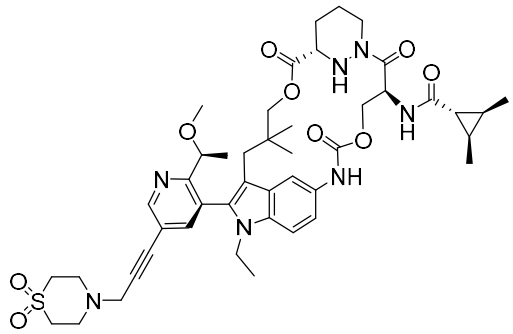
En una modalidad, R_6 es ciclopropilo sustituido con alquilo C_{1-6}. Preferentemente, R_6 es ciclopropilo sustituido con metilo. Preferentemente, R_6 es ciclopropilo sustituido con dos grupos metilo. Por ejemplo, R_6 es  ,  , o  .

En una modalidad, en las fórmulas anteriores,  es  . En una modalidad, cuando Y_4 es oxígeno, es  .

En una modalidad, en las fórmulas anteriores,  es  . En una modalidad, cuando Y_3 es $C(=O)R_6$, es  .

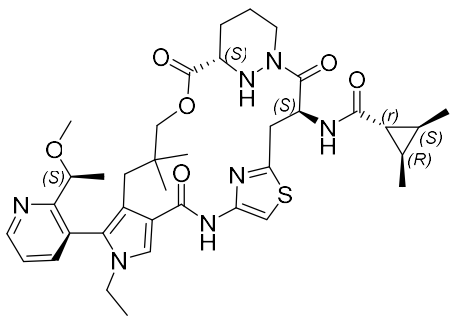
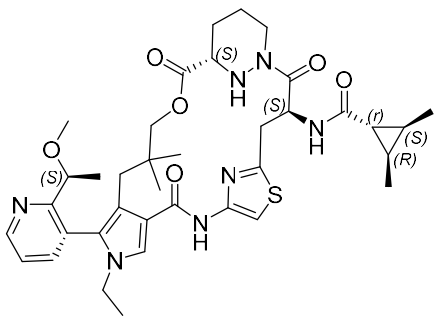
En una modalidad, el compuesto se selecciona de la Tabla C:

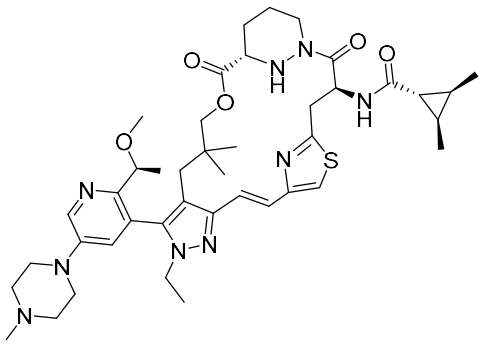
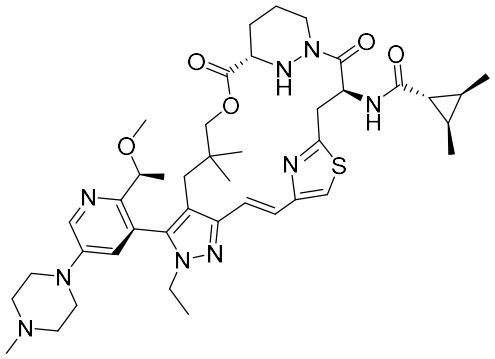
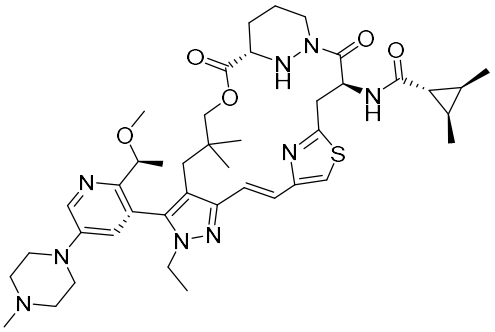
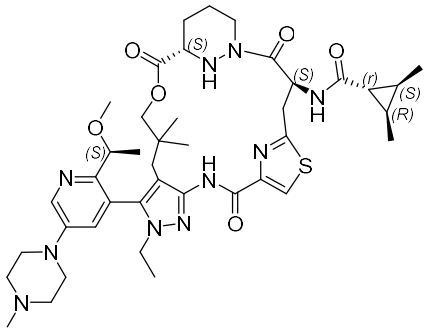
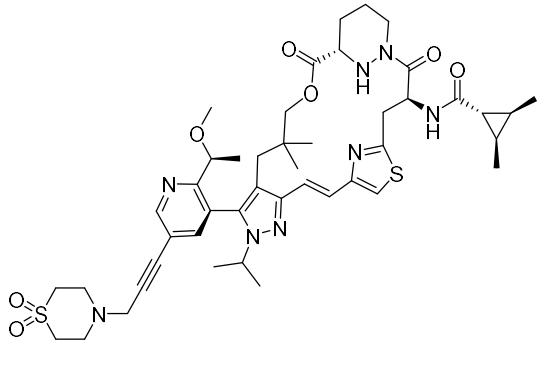
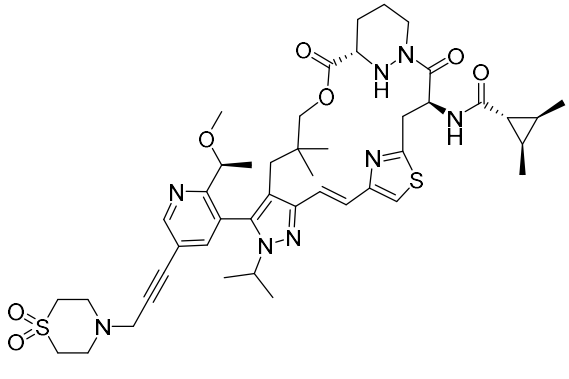
Tabla C

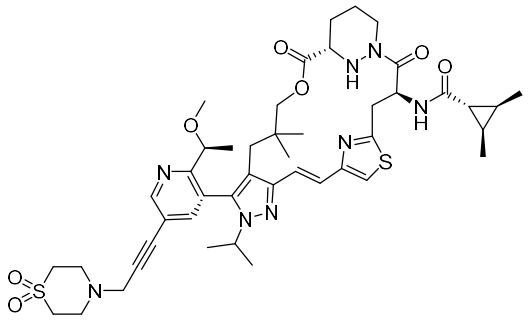
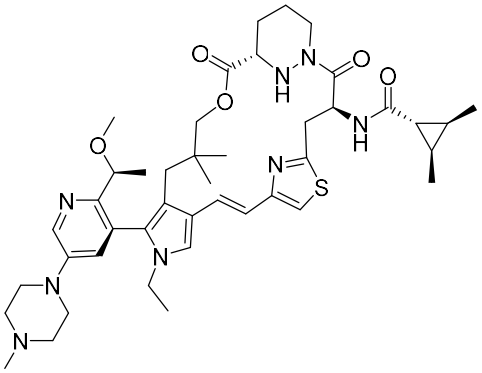
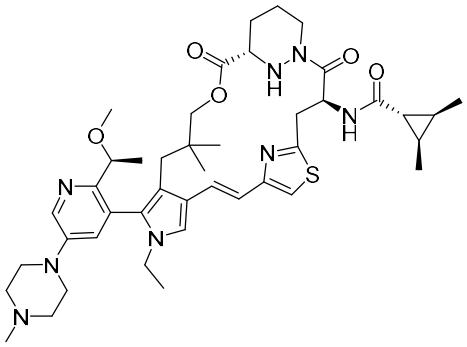
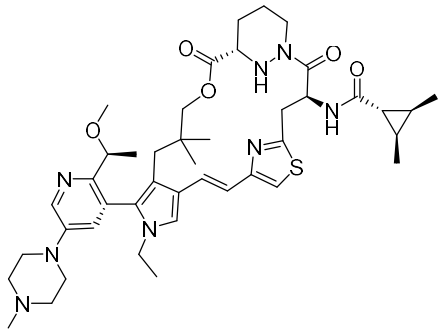
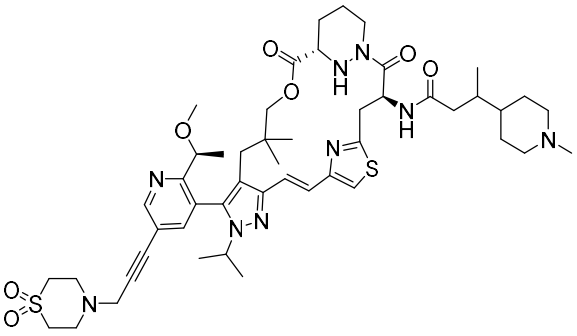
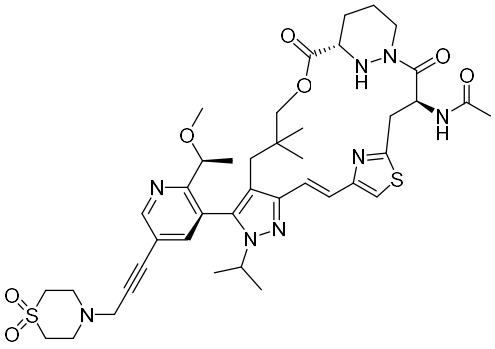
 Z2-1	 Z2-2
 Z3	 Z36

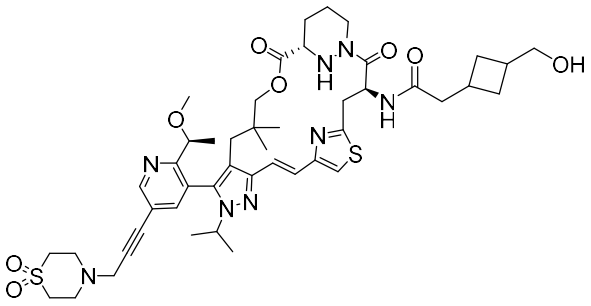
En una modalidad, el compuesto se selecciona de la Tabla B:

Tabla B

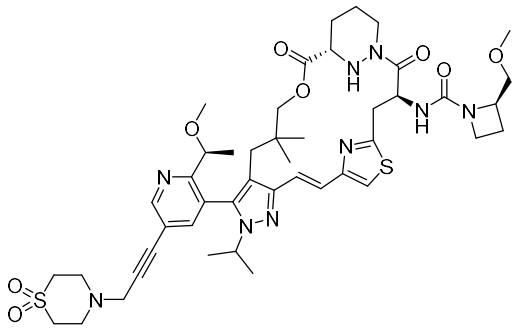
	

Z1-1	Z1-2
	
Z4	Z4-1
	
Z4-2	Z5
	
Z15	Z15A

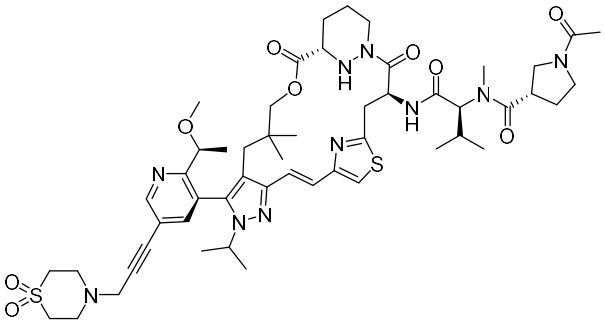
 Z15-1	 Z8
 Z8A	 Z8-1
 Z37	 Z38



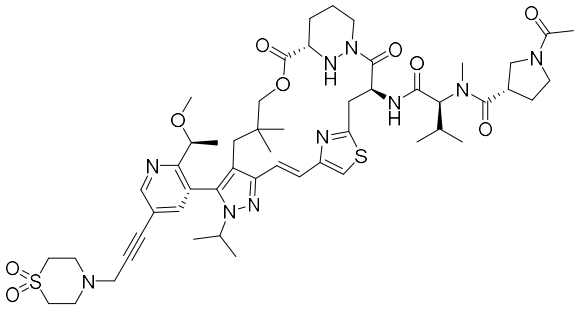
Z39



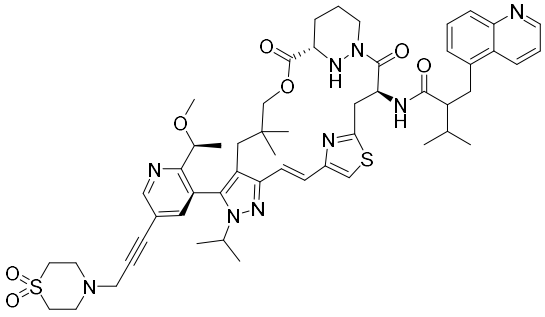
Z41



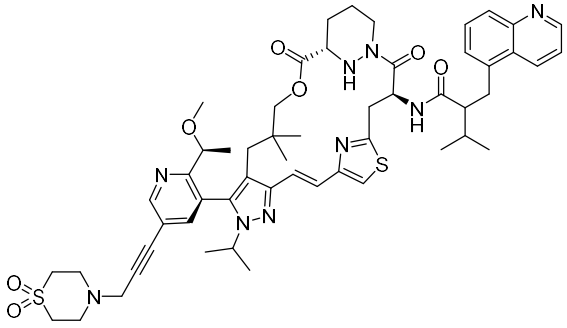
Z43-1



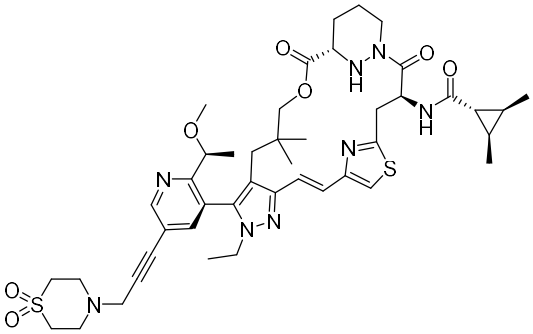
Z43-2

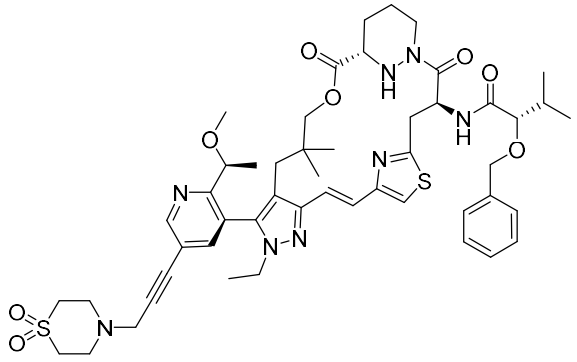


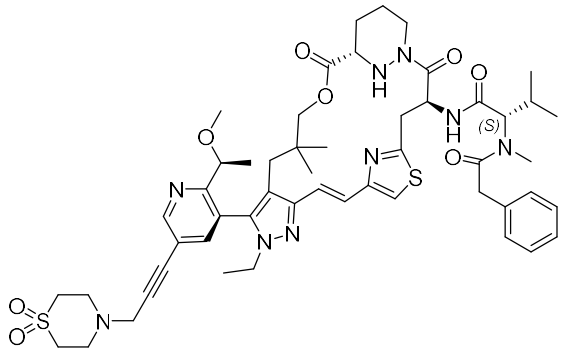
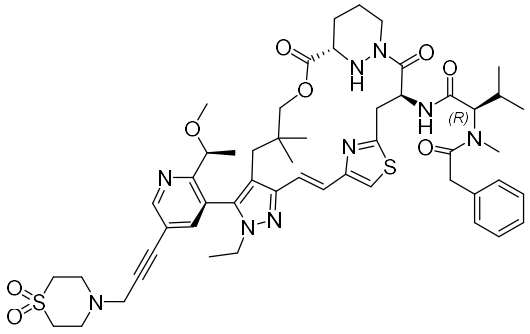
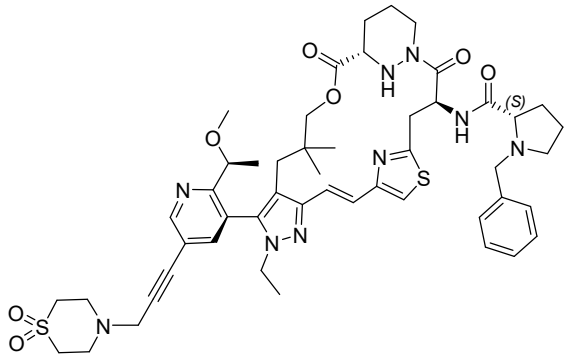
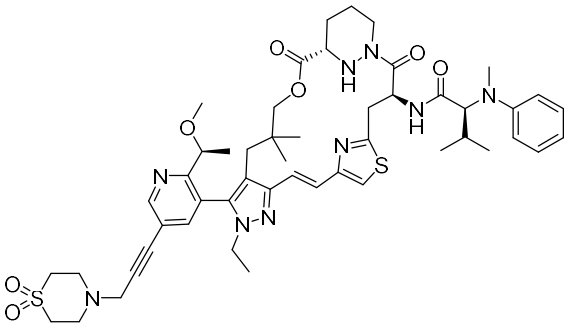
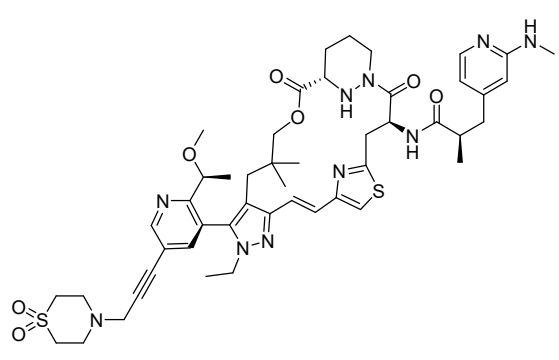
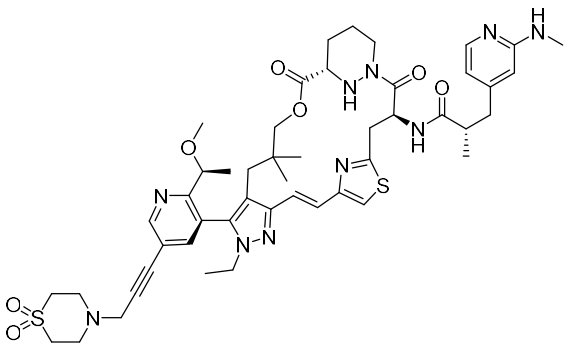
Z44-1

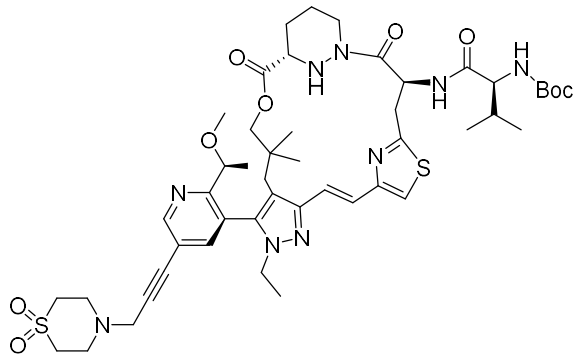
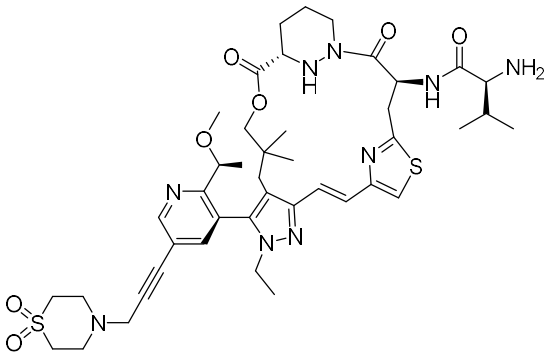
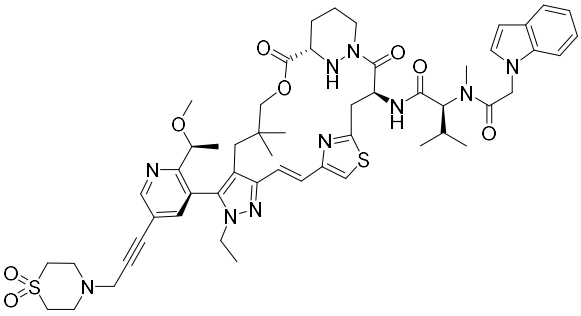
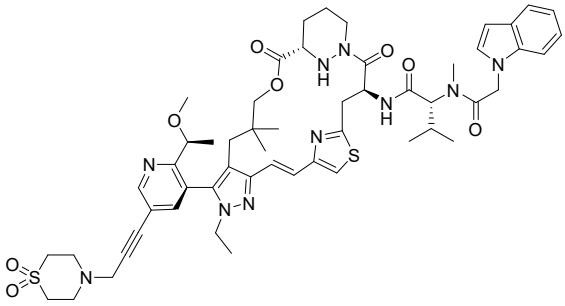
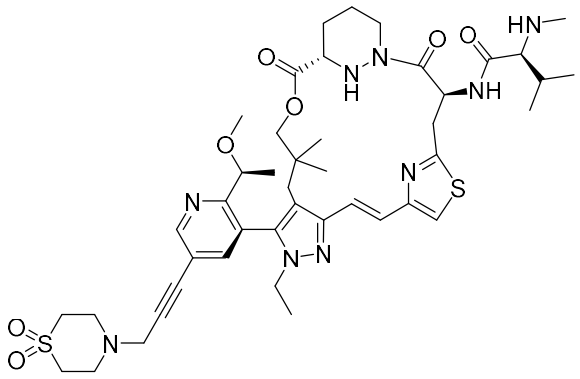
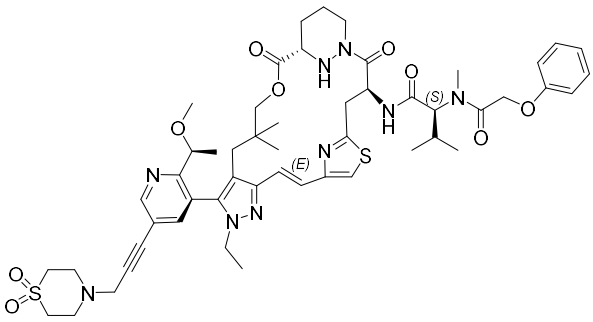


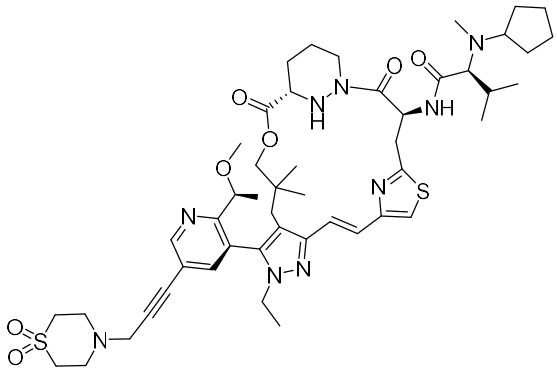
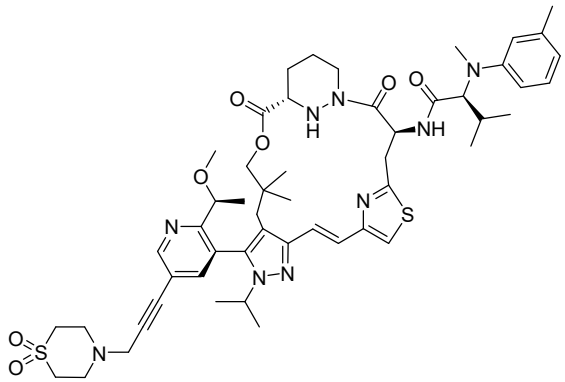
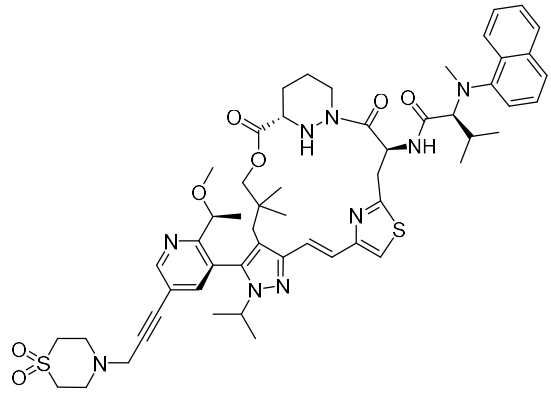
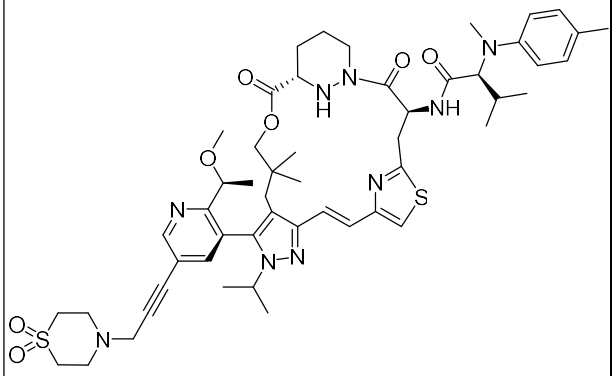
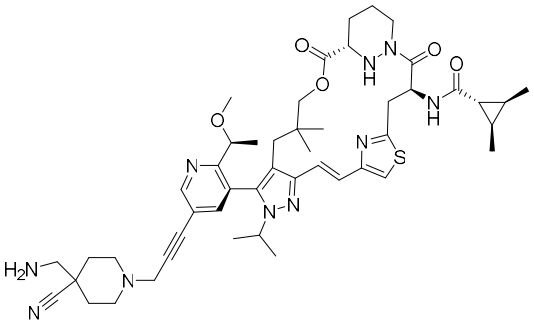
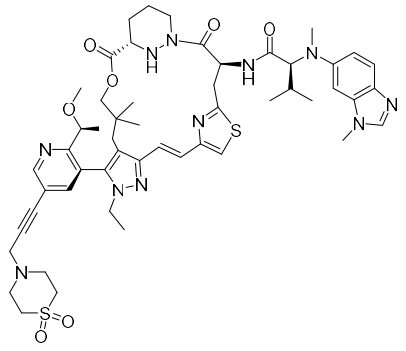
Z44-2

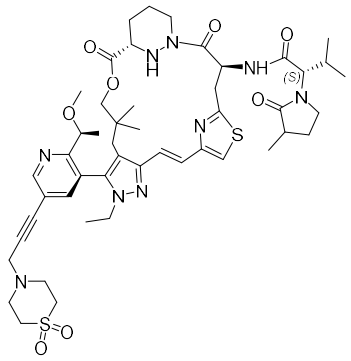
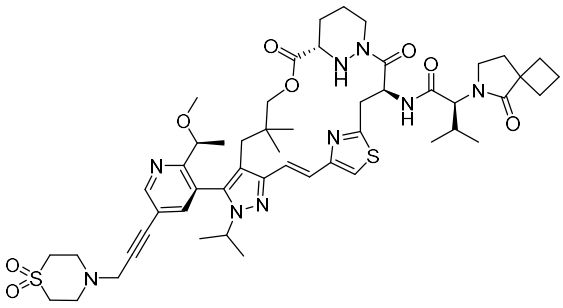
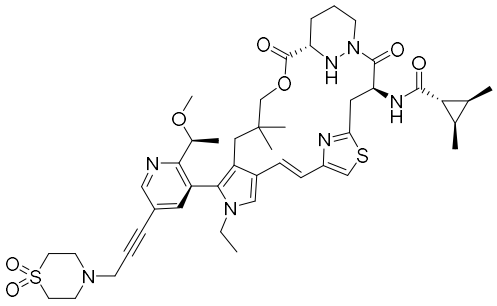
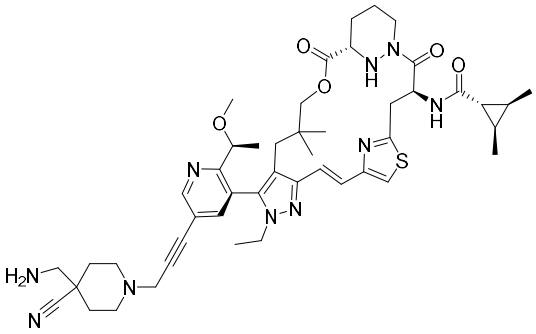
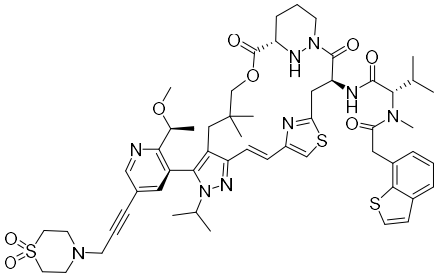
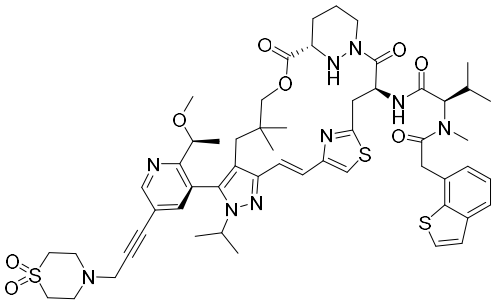
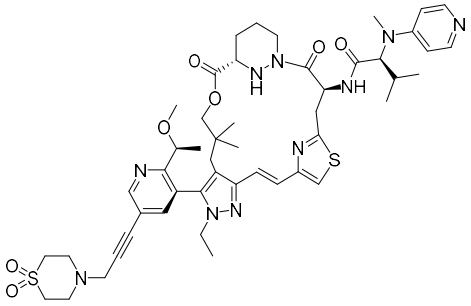
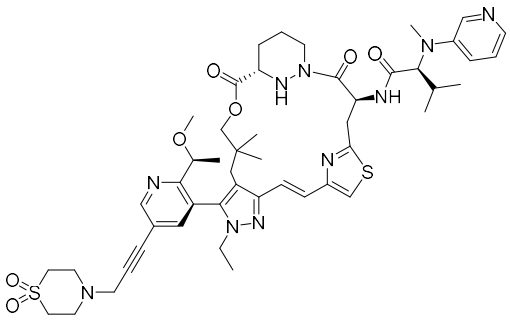


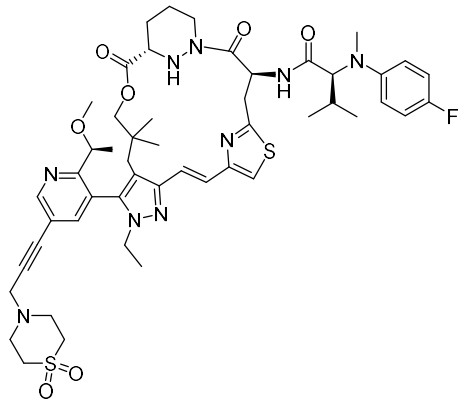
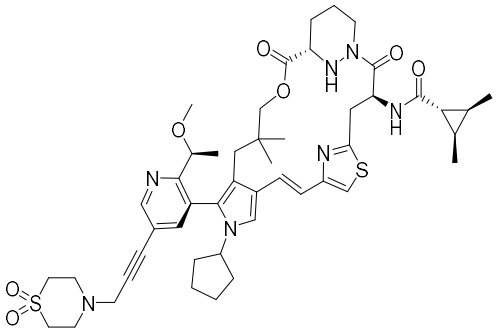
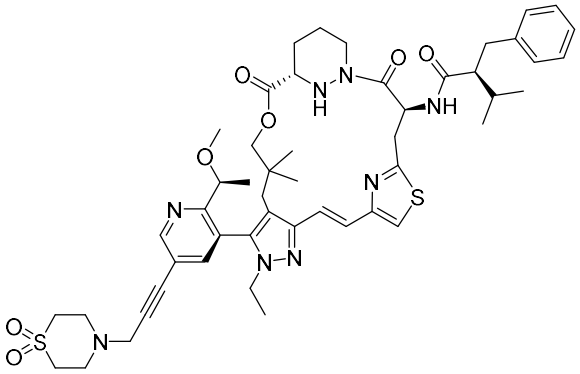
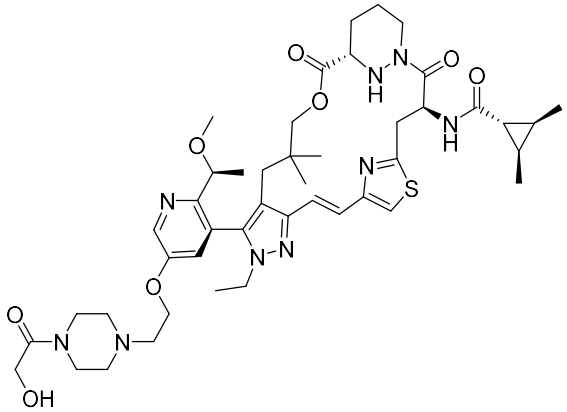
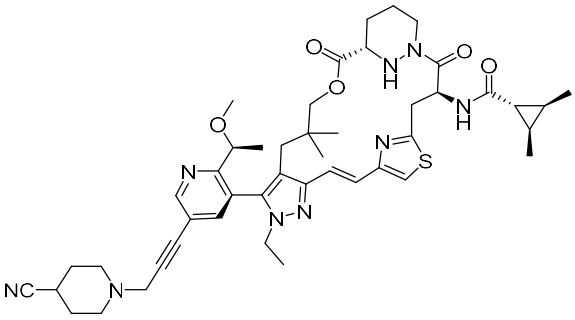
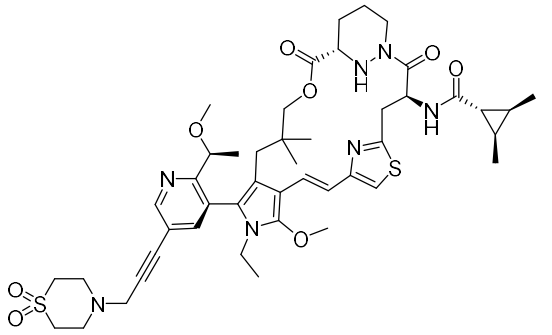


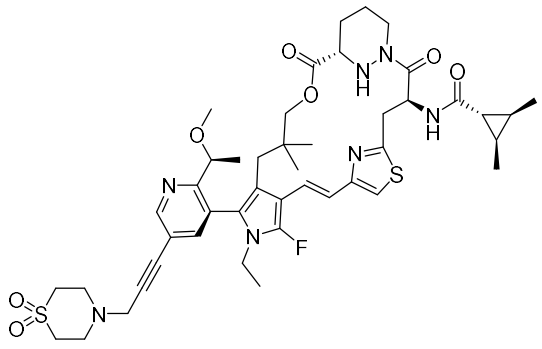
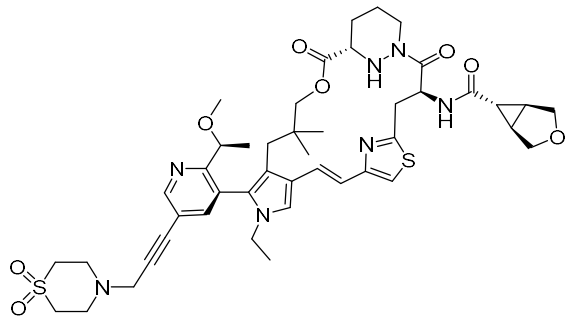
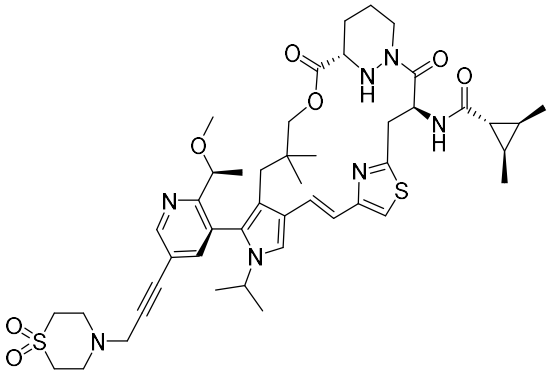
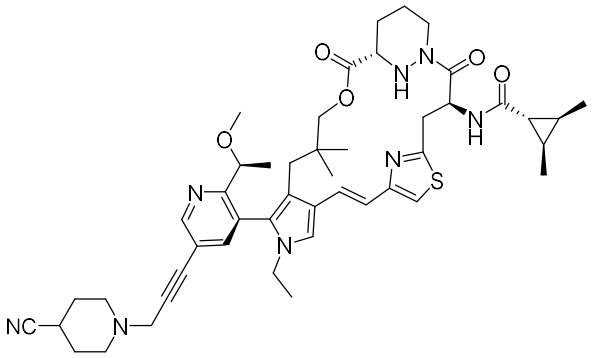
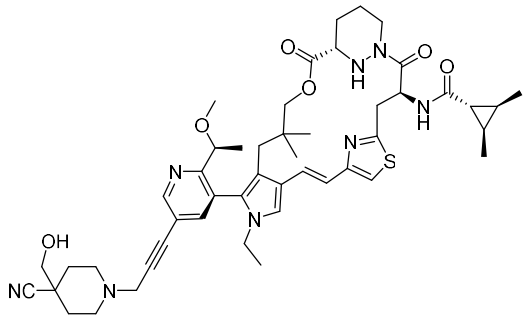
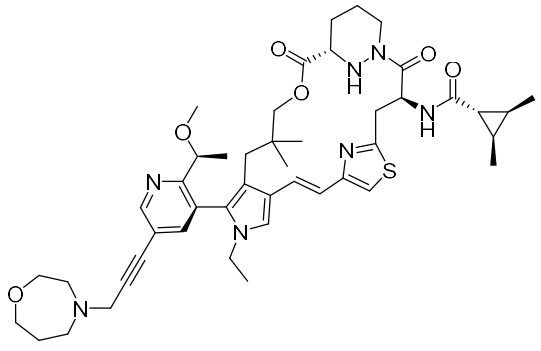
Z45	Z46
	
Z47-1	Z47-2
	
Z48	Z51
	
Z52-1	Z52-2

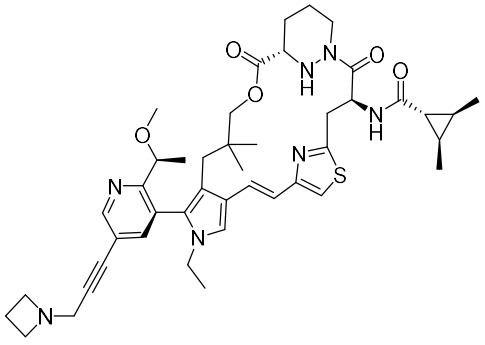
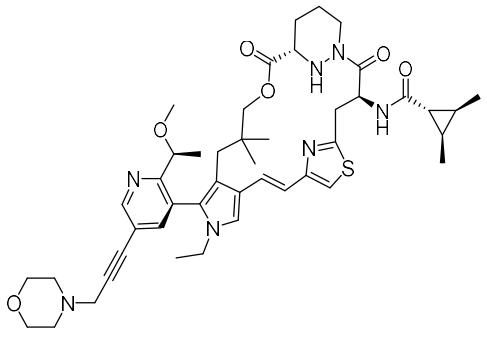
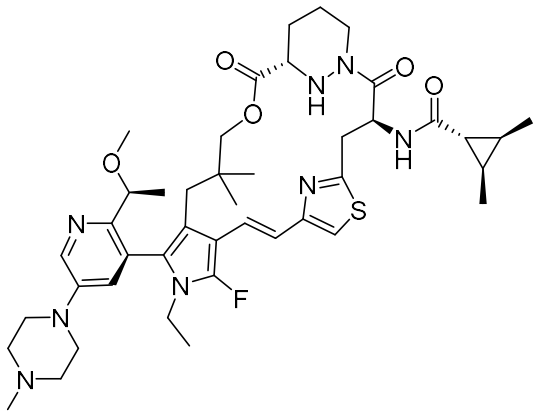
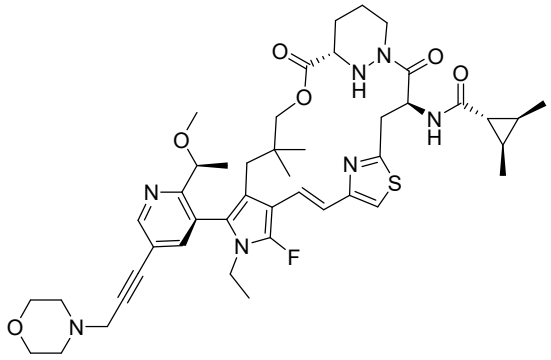
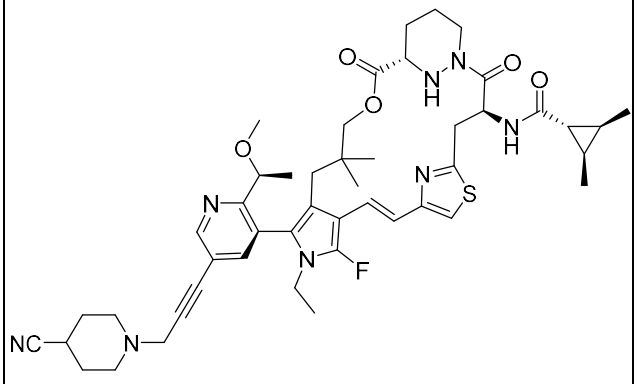
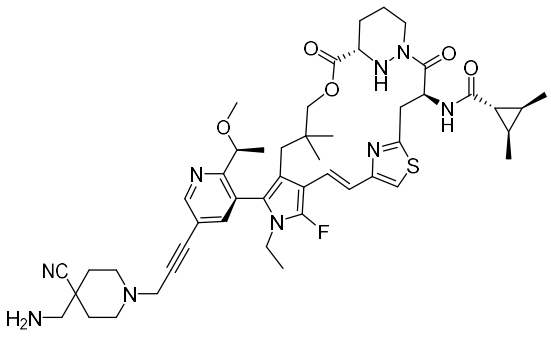
 Z53	 Z55
 Z54-1	 Z54-2
 Z56	 Z57

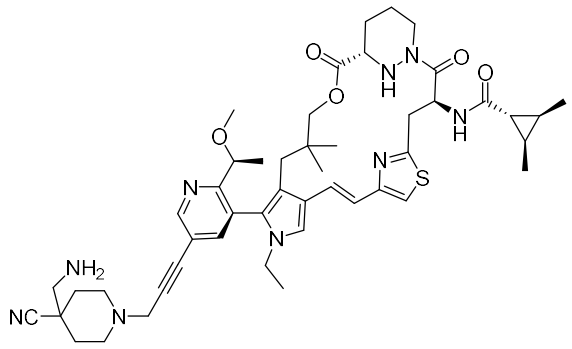
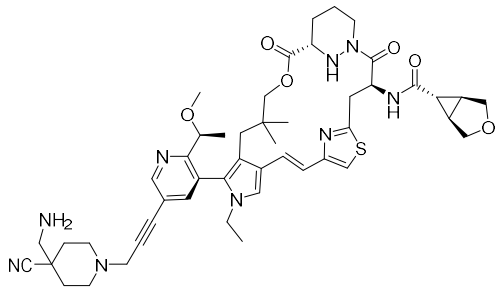
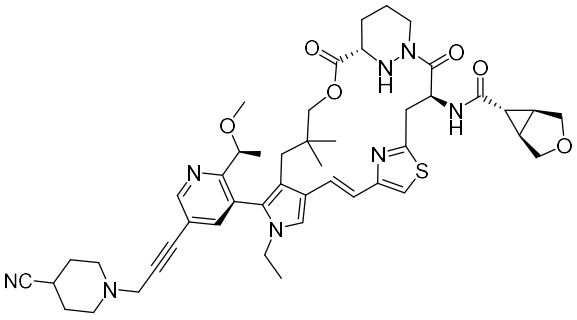
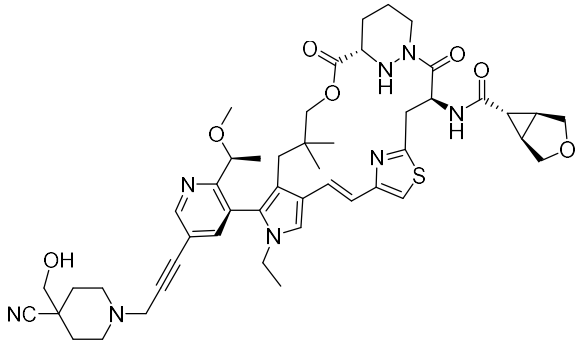
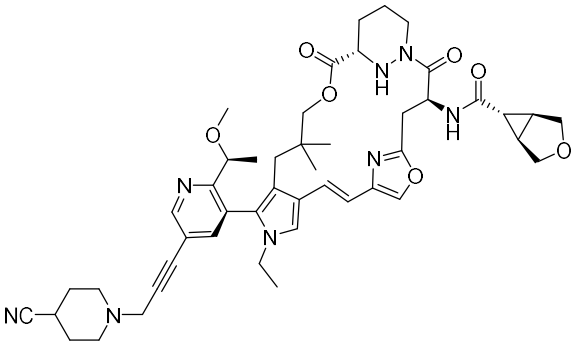
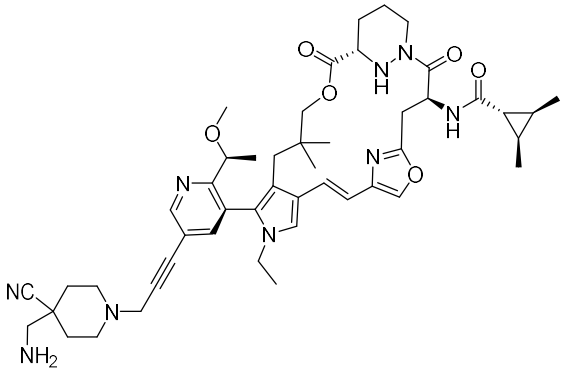
 Z58	 Z59
 Z60	 Z61
 Z62	 Z115

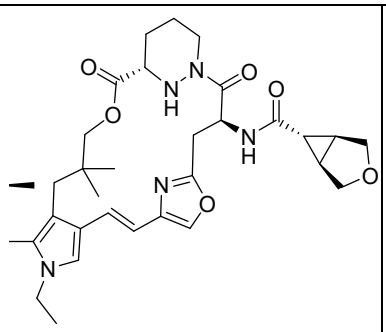
 Z116	 Z117
 Z118	 Z119
 Z120	 Z121
	

Z122	Z123
	
Z124	Z125
	
Z127	Z128
	
Z73	Z191

 Z80	 Z130
 Z10	 Z49
 Z103	 Z69

 Z70	 Z172
 Z75	 Z229
 Z139	 Z145

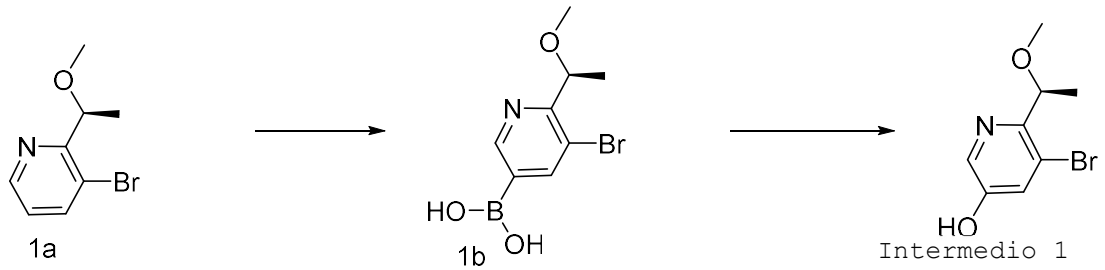
 Z65	 Z66
 Z50	 Z104
 Z85	 Z234

 Z89	

En una modalidad, el compuesto se selecciona de la Tabla A.

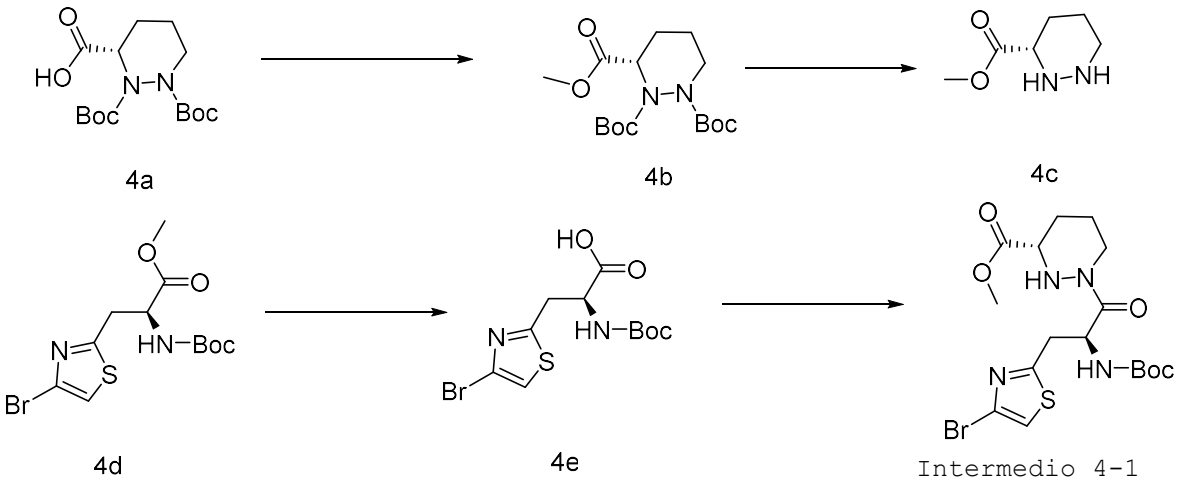
La presente descripción proporciona además los siguientes métodos de preparación, en donde los compuestos mostrados en la presente pueden prepararse usando métodos sintéticos conocidos en la técnica o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con los métodos descritos en la presente.

La presente descripción proporciona un método para preparar el intermedio 1 de la siguiente manera:



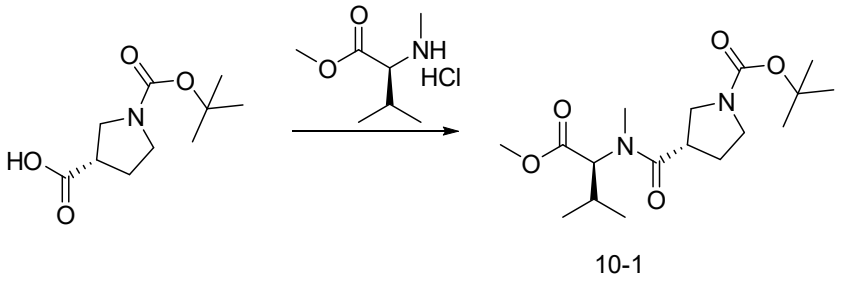
.

La presente descripción proporciona un método para preparar el intermedio 4-1 de la siguiente manera:



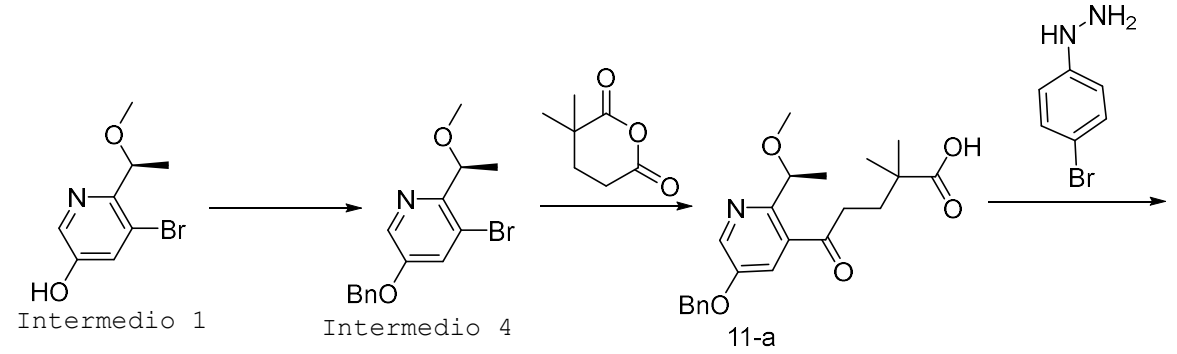
.

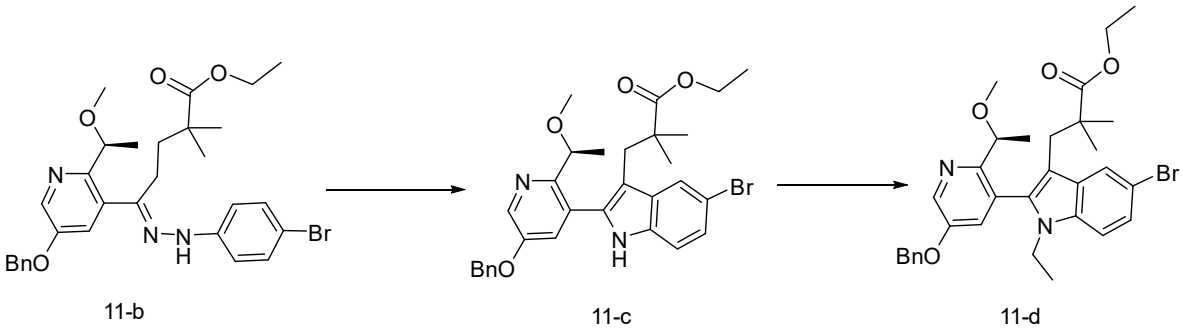
La presente descripción proporciona un método para preparar el intermedio 10-1 de la siguiente manera:

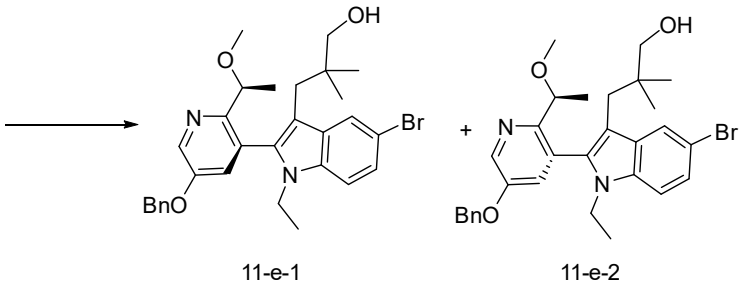


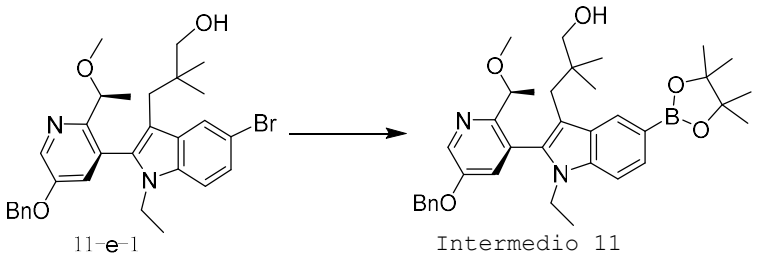
.

La presente descripción proporciona un método para preparar el intermedio 11 de la siguiente manera:


Intermedio 1
Intermedio 4
11-a

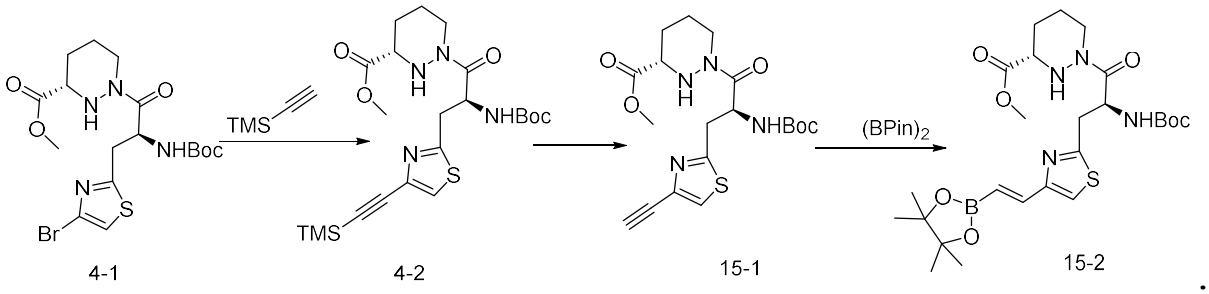

11-b
11-c
11-d


11-e-1
11-e-2

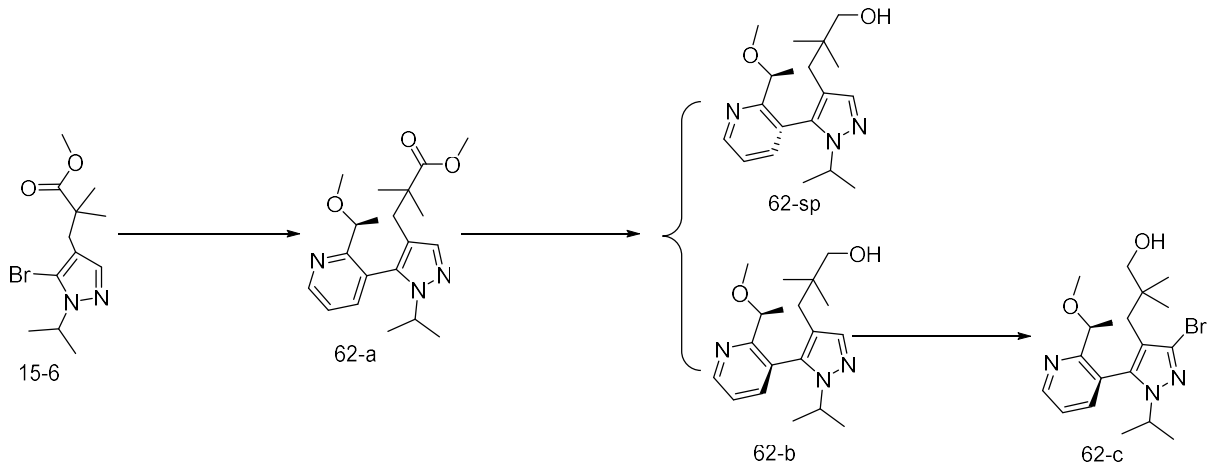

11-e-1
Intermedio 11

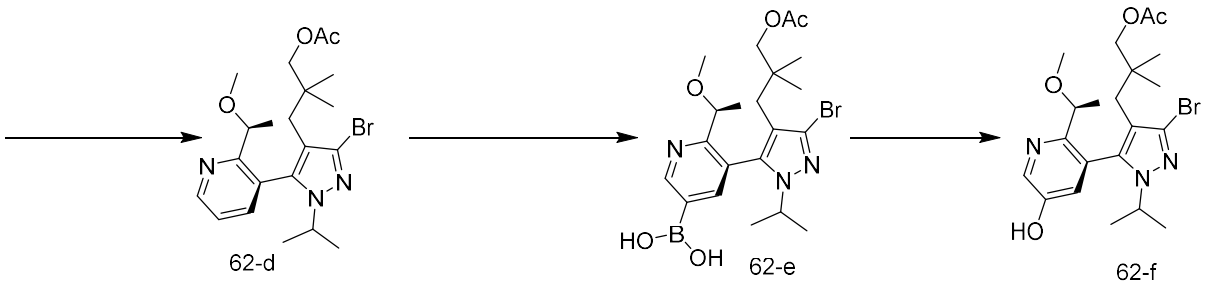
.

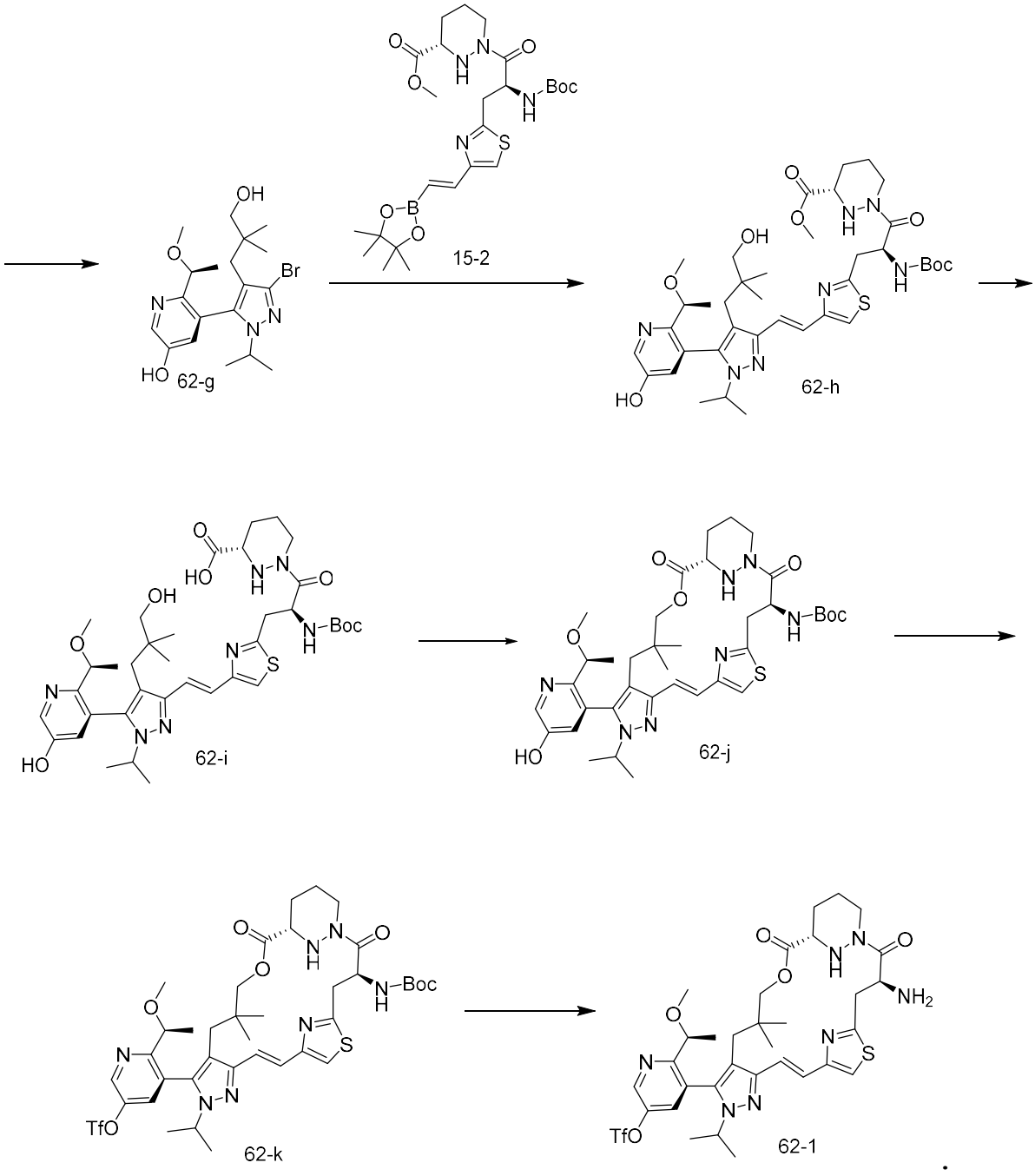
La presente descripción proporciona un método para preparar el intermedio 15-2 de la siguiente manera:



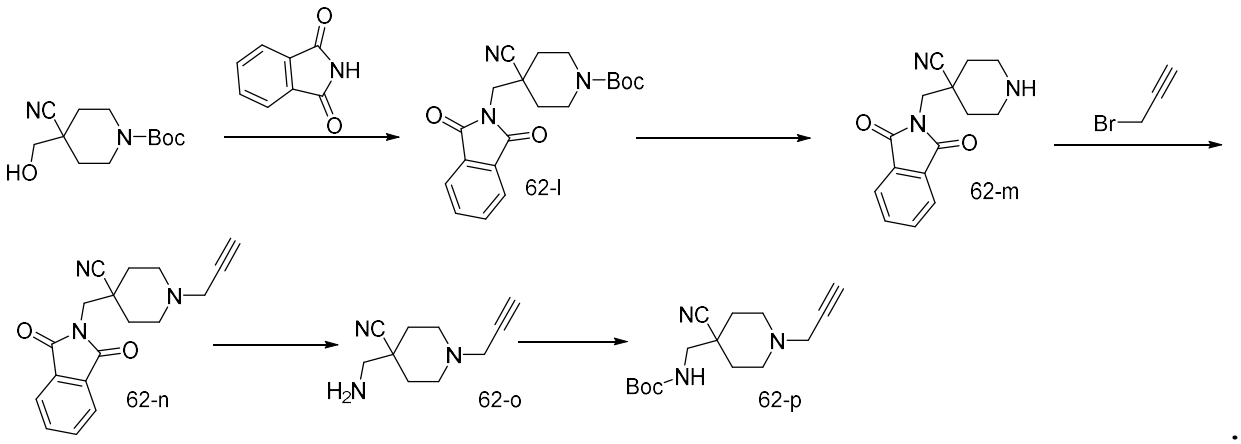
La presente descripción proporciona un método para preparar el intermedio 62-1 de la siguiente manera:







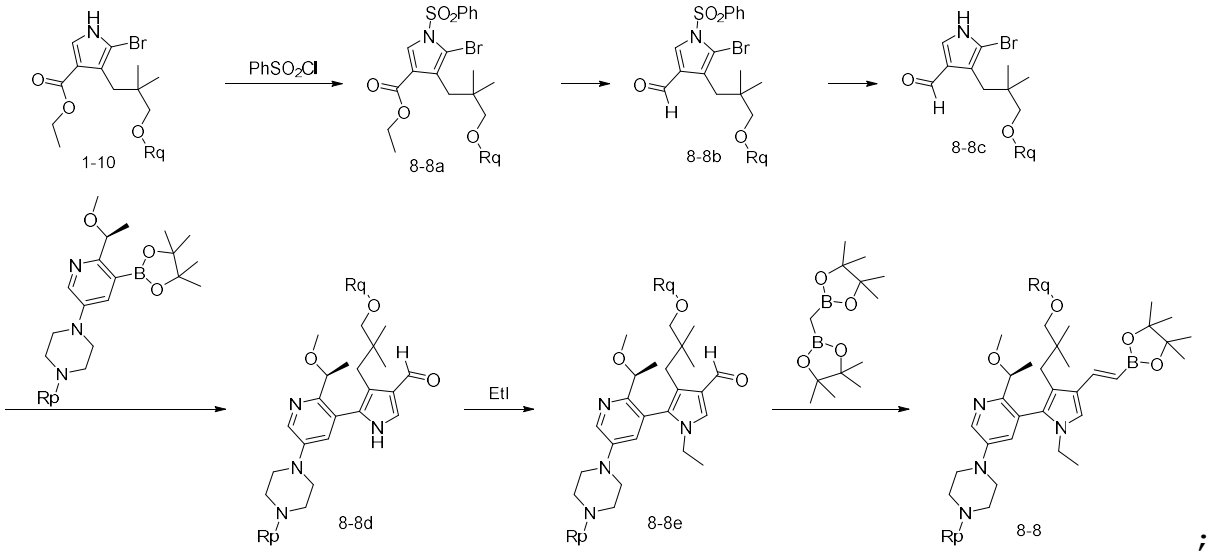
La presente descripción proporciona un método para preparar el intermedio 62-p de la siguiente manera:



.

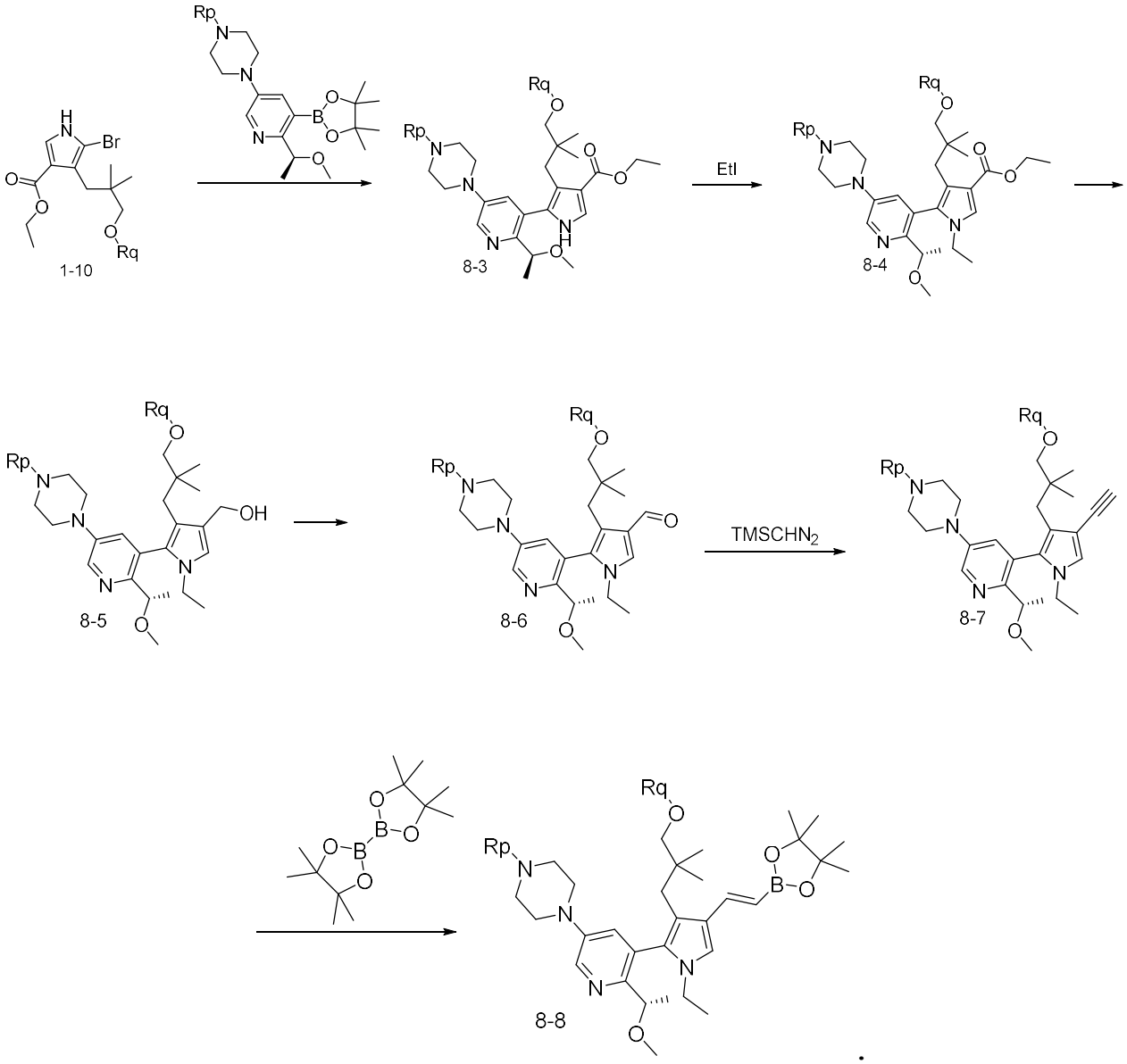
La presente descripción proporciona un método para preparar el intermedio 8-8 de la siguiente manera:

vía sintética 1:



;

vía sintética 2:



R_p es un grupo protector de amino bien conocido en la técnica, tal como formilo; acilo, tal como alcanoilo (tal como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcoxicarbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc); arilmetoxicarbonilo, tal como carbobenzoxi (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

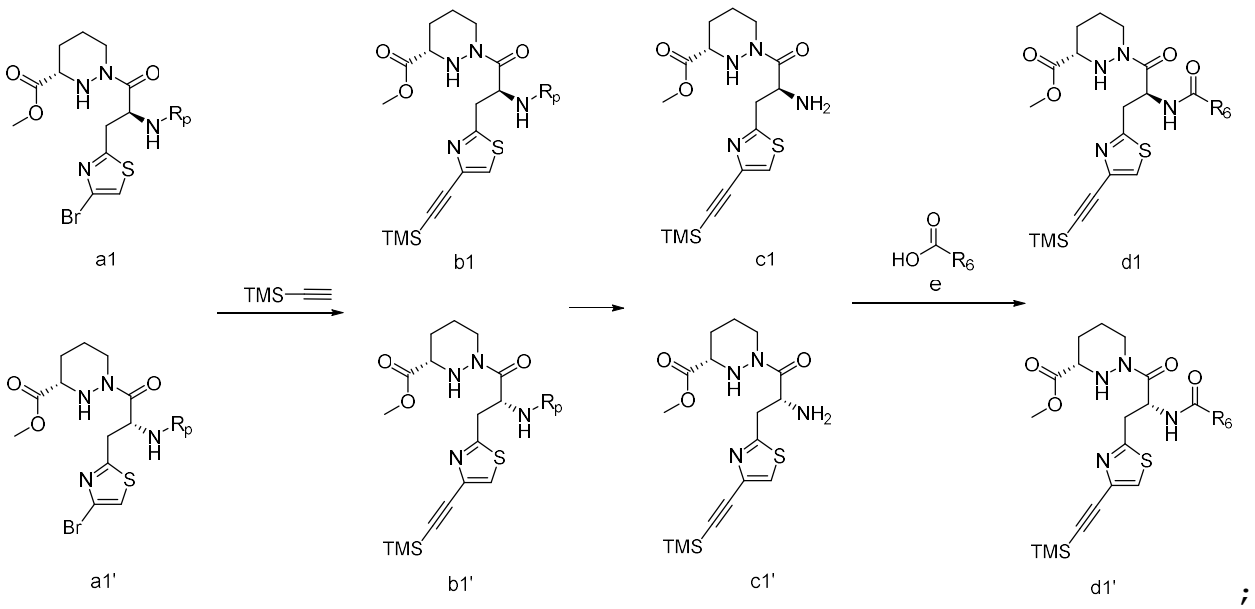
arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), o 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; y sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS).

R_q es un grupo protector de hidroxi bien conocido en la técnica, tal como un grupo protector de éter (éter metílico (ROMe), éter terc-butílico (ROtBu), éter bencílico (ROBn), éter p-metoxibencílico (ROPMB) o éter tritílico (ROTr)); un grupo protector de éter sililo (trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), terc-butildimetilsililo (TBS), terc-butil(metoxi)difenilsililo (TBDPS), éter metoximetílico (MOM), éter tetrahidropiranílico (THP), etc.); y un grupo protector de éster (acetilo (Ac), benzoílo (Bz), pivaloílo (Piv), etc.).

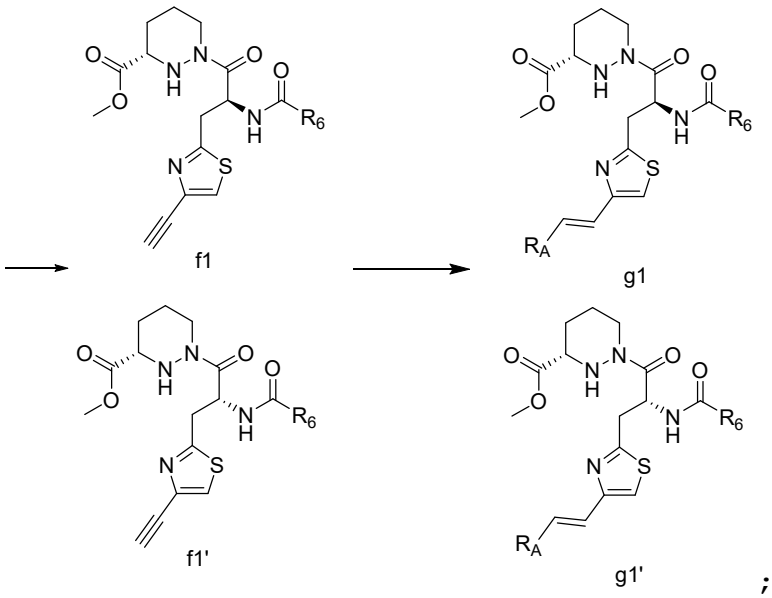
Los compuestos representados por la Fórmula (I), la Fórmula (A) y la Fórmula (B) de la presente descripción pueden prepararse usando métodos sintéticos conocidos en la técnica o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con los métodos descritos en la presente. Los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción dadas en la presente descripción son ilustrativas y pueden variar de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Los compuestos en los ejemplos descritos en la presente pueden sintetizarse, basado en sus estructuras específicas, usando materiales de partida apropiados de acuerdo con los métodos

descritos en los ejemplos, o pueden sintetizarse usando métodos similares a los descritos en los ejemplos. Los materiales de partida para la síntesis de los compuestos en los ejemplos de la presente descripción pueden prepararse mediante métodos sintéticos conocidos o métodos similares descritos en la literatura, u obtenidos de fuentes comerciales. Los compuestos de los ejemplos pueden resolverse adicionalmente según sea necesario para obtener estereoisómeros de los mismos mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como cristalización y cromatografía.

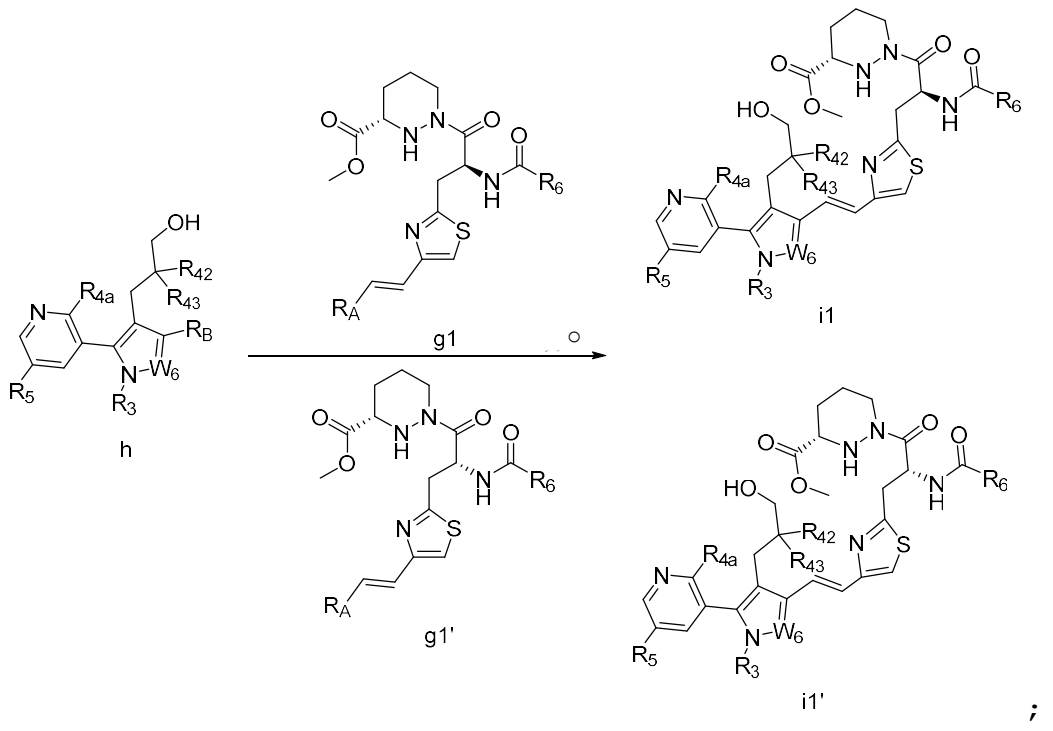
Como una ilustración adicional, los compuestos de la Fórmula (B5-1) y la Fórmula (B5-2) de la presente descripción pueden sintetizarse usando los siguientes métodos, en donde el disolvente, la temperatura y otras condiciones de reacción en cada etapa pueden ser iguales o similares a los descritos en los siguientes ejemplos, o se usan condiciones de reacción conocidas en la técnica;


a1
b1
c1
d1
TMS
e
a1'
b1'
c1'
d1'

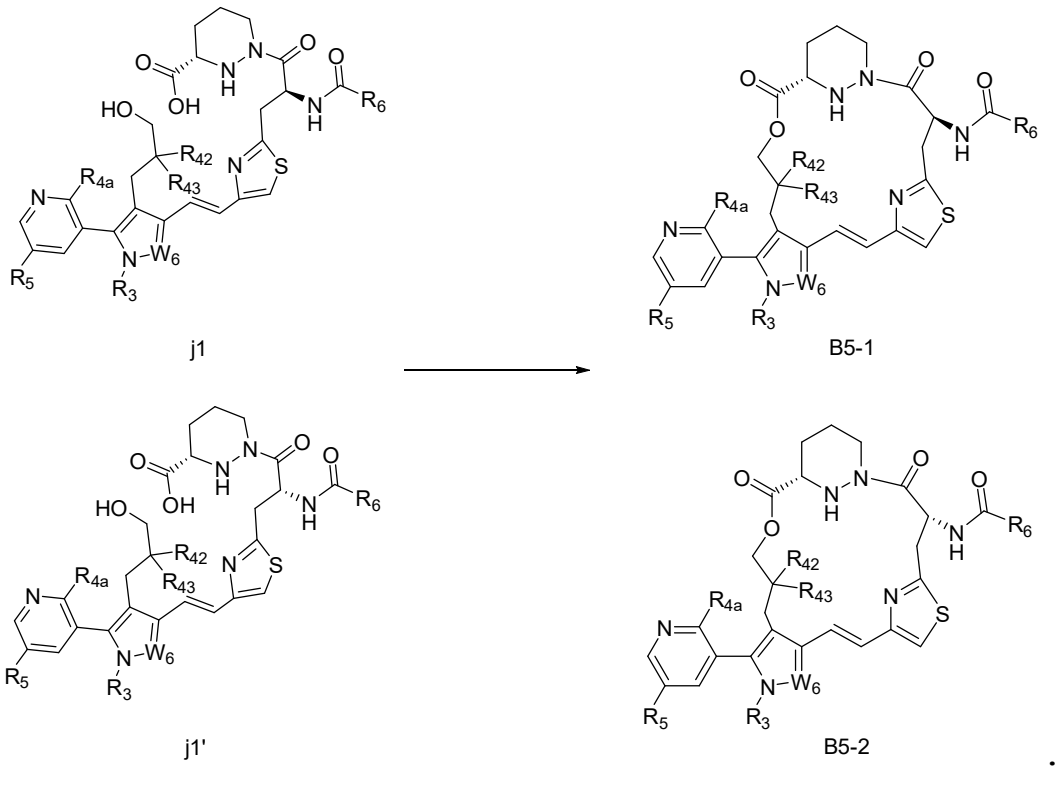
;


f1
g1
f1'
g1'

;

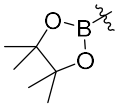

h
g1
g1'
i1
i1'

;


j1
j1'
B5-1
B5-2

.

En las vías de preparación para los compuestos de fórmulas (B5-1) y la Fórmula (B5-2), en cada fórmula, R_p es un grupo protector de amino bien conocido en la técnica, tal como formilo; acilo, tal como alcanoilo (tal como acetilo, tricloroacetilo, o trifluoroacetilo); alcoxicarbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc); arilmetoxicarbonilo, tal como carbobenzoxi (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), o 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; y sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS).

R_A y R_B son cada uno independientemente un átomo de halógeno (p. ej., cloro o bromo), un grupo ácido bórico (p. ej., $-B(OH)_2$), o un grupo éster de ácido borónico (p. ej., ), siempre que cuando R_A se selecciona de un átomo de halógeno, R_B se selecciona de un grupo de ácido bórico y un grupo éster de ácido borónico, y cuando R_B se selecciona de un átomo de halógeno, R_A se selecciona de un grupo de ácido bórico y un grupo éster de ácido borónico.

W_6, R_3, R_{42}, R_{43}, R_{4a}, R_5, y R_6 son cada uno como se define en una cualquiera de las modalidades de la presente descripción (p. ej., como se define para el grupo correspondiente en la Fórmula I o Fórmula B5).

La vía sintética del compuesto de la Fórmula (B5-1) o Fórmula (B5-2) descrita anteriormente es ilustrativa, y en el proceso de preparación específico, los expertos en la técnica pueden ajustar el orden de las etapas en la vía de reacción de acuerdo con la técnica anterior y la estructura del compuesto diana.

Un segundo aspecto de la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o el derivado deuterado estable de este, o el estereoisómero de este, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el solvato de este, o el profármaco de este de acuerdo con el primer aspecto descrito anteriormente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto de la presente descripción proporciona el compuesto mencionado anteriormente como un medicamento.

Como se usa en la presente, el término “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier formulación o medio portador capaz de suministrar una cantidad efectiva de la sustancia activa de la presente descripción sin interferir con la actividad biológica de la sustancia activa y que no tenga efectos tóxicos y secundarios sobre el huésped o el sujeto. Los portadores representativos incluyen agua, aceites, vegetales y minerales,

bases de crema, bases de loción, bases de ungüento, y lo similar. Tales bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores transdérmicos y lo similar. Sus formulaciones son bien conocidas por los expertos en el campo cosmético o farmacéutico tópico.

En las modalidades de la presente descripción, la composición farmacéutica puede administrarse de cualquiera de las siguientes maneras: administración oral, inhalación por pulverización, administración rectal, administración nasal, administración bucal, administración tópica, administración parenteral (p. ej., inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal e intracraneal), o administración por medio de un reservorio implantable. Se prefiere la administración oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formulaciones de suspensión acuosa se usan generalmente mezclando el ingrediente activo con agentes emulsionantes y de suspensión adecuados. Si es necesario, pueden añadirse agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes a las formulaciones orales anteriores. Cuando se administran tópicamente, especialmente para tratar áreas u órganos afectados que son fácilmente accesibles para aplicación externa tópica, tales como ojos, piel o enfermedades neurológicas del intestino inferior, los compuestos de la presente descripción pueden formularse en

diferentes formas de formulación para administración tópica de acuerdo con diferentes áreas u órganos afectados. Cuando se administran tópicamente al ojo, los compuestos de la presente descripción pueden formularse en una forma de formulación de una suspensión o solución micronizada, y el portador usado es solución salina estéril isotónica con un determinado pH, con o sin la adición de un conservante tal como el alcanolato de bencilo clorado. Para uso oftálmico, el compuesto también puede formularse en ungüentos, tales como vaselina. Cuando se administran tópicamente a la piel, los compuestos de la presente descripción pueden formularse en una forma de formulación de un ungüento, loción o crema adecuada, en la que el ingrediente activo está suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores que pueden usarse en las formulaciones de ungüento incluyen, pero no se limitan a: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, cera emulsionante y agua; los portadores que pueden usarse en las lociones o cremas incluyen, pero no se limitan a: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, Tween 60, cera de éster cetílico, alcohol arílico hexadeceno, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, y agua. Los compuestos de la presente descripción también pueden administrarse como una formulación inyectable estéril, que incluye una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril o una solución inyectable estéril. Los portadores y disolventes que pueden usarse incluyen agua, solución

de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, también pueden usarse aceites no volátiles esterilizados como disolventes o medios de suspensión, tales como monoglicéridos o diglicéridos.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona el uso del compuesto, o el derivado deuterado estable o estereoisómero de este, o la sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto descrito anteriormente, o la composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto descrito anteriormente en la elaboración de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la proteína RAS.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para prevenir y/o tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la proteína RAS, el método comprende: administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o el derivado deuterado estable o estereoisómero de este, o la sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la presente descripción; o administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente descripción.

En la presente, en una modalidad, la enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la proteína RAS es cáncer, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, adenocarcinoma tiroideo, síndrome mielodisplásico, carcinoma de células escamosas de pulmón, cáncer esofágico, cáncer de ovario, cáncer uterino, melanoma, cáncer de vejiga, o cáncer de cabeza y cuello.

En una modalidad, el cáncer incluye RAS de tipo silvestre y una mutación RAS. El RAS incluye HRAS, KRAS y NRAS.

En una modalidad, la mutación RAS es una mutación KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12S, KRAS G13C, KRAS G13D, KRAS Q61L, KRAS Q61H, NRAS G12C, NRAS Q61K, o NRAS Q61R, u otras mutaciones RAS.

En la presente, el uso o método comprende además administrar una terapia anticancerígena adicional. En algunas modalidades, la terapia anticancerígena adicional es un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un segundo inhibidor de RAS, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de RAF, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de PTEN, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1, un inhibidor de

BRAF, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de CDK4/6, o una combinación de estos.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende:

(a) determinar que el cáncer está asociado con la actividad de la proteína RAS; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o el derivado deuterado estable o estereoisómero de este, o la sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la presente descripción; o administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente descripción.

En una modalidad, la administración se lleva a cabo por una vía seleccionada de la inyección parenteral, intraperitoneal, intradérmica, intracardiaca, intraventricular, intracraneal, intracerebroespinal, intracavitaria, intrasinovial, intratecal, intramuscular, inyección intravítrea, inyección intravenosa, inyección intraarterial, administraciones oral, bucal, sublingual, transdérmica, tópica, intratecal, rectal, subcutánea y tópica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad de la proteína RAS en una célula, el método comprende: poner en contacto la célula con el compuesto, o el derivado deuterado estable o estereoisómero de este, o la sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la presente descripción; o poner en contacto la célula con la composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente descripción. La célula puede ser *in vivo* o *in vitro*.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona el uso del compuesto, o el derivado deuterado estable o estereoisómero de este, o la sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto descrito anteriormente, o la composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto descrito anteriormente en la elaboración de un inhibidor de la actividad de la proteína RAS.

Definiciones y términos

Tal como se usa en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal, particularmente a un mamífero. Se prefiere un ser humano.

Tal como se usa en la presente, el término “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un medicamento o agente que no es tóxico pero que puede lograr el efecto deseado. En las modalidades de la presente descripción, cuando se trata a un paciente de acuerdo con la presente descripción, la cantidad de un medicamento dado depende de una serie de factores, tales como el régimen de dosificación específico, el tipo de enfermedad o trastorno y su gravedad, y la singularidad del sujeto o huésped que necesita tratamiento (p. ej., peso corporal). Sin embargo, la dosis administrada puede determinarse rutinariamente por métodos conocidos en la técnica de acuerdo con las circunstancias específicas, que incluyen, por ejemplo, el medicamento específico que se ha usado, la vía de administración, el trastorno que se está tratando y el sujeto o huésped que se está tratando. En general, para las dosis usadas para el tratamiento de adultos, la dosis de administración está típicamente en el rango de 0.02-5000 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 1-1500 mg/día. La dosis requerida puede representarse convenientemente como una dosis única, o como dosis divididas administradas simultáneamente (o dentro de un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, p. ej., dos, tres, cuatro o más dosis por día. Los expertos en la técnica pueden entender que, aunque se dan los rangos de dosificación descritos anteriormente, la cantidad efectiva específica puede ajustarse

apropiadamente de acuerdo con la condición del paciente y junto con el diagnóstico del médico.

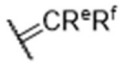
Tal como se usa en la presente, el término “sal farmacéutica aceptable” se refiere a una sal del compuesto de la presente descripción que es farmacéuticamente aceptable y que tiene la actividad farmacológica del compuesto original. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (tales como ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido carbónico) o con ácidos orgánicos (tales como ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido glucónico, ácido esteárico y ácido mucónico); o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se sustituya con un ion metálico (p. ej., un ion de metal alcalino o un ion de metal alcalinotérreo); o compuestos de coordinación formados con bases orgánicas (tal como etanolamina). La sal farmacéuticamente aceptable de la presente descripción puede sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un radical ácido o un grupo básico mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan sometiendo los compuestos en forma de ácido o base libre a una reacción con una cantidad estequiométrica de base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de estos. En general, se prefieren medios no acuosos tales como éteres, acetato de etilo, etanol,

isopropanol o acetonitrilo. Además de las formas de sal, los compuestos proporcionados por la presente descripción también existen en formas de profármacos. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente pueden sufrir fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas y, por lo tanto, convertirse en los compuestos de la presente descripción. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente descripción en un ambiente *in vivo* mediante métodos químicos o bioquímicos.

Tal como se usa en la presente, el término "solvato" se refiere a una sustancia formada combinando el compuesto de la presente descripción con un disolvente farmacéuticamente aceptable. El disolvente farmacéuticamente aceptable incluye ácido acético y lo similar. El solvato incluye cantidades estequiométricas y no estequiométricas de solvatos. Ciertos compuestos de la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas o formas solvatadas. En general, las formas solvatadas son comparables a las formas no solvatadas, y ambas están abarcadas dentro del alcance de la presente descripción.

Como se usa en la presente, el término "estereoisómero" incluye isómeros conformacionales e isómeros configuracionales, en donde los isómeros configuracionales incluyen principalmente isómeros cis-trans e isómeros ópticos. Los compuestos descritos en la

presente pueden existir en forma de estereoisómeros y, por lo tanto, abarcar todas las formas estereoisoméricas posibles, que incluyen, pero no se limitan a, isómeros cis-trans, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros, y lo similar. Los compuestos descritos en la presente también pueden existir en forma de cualquier combinación o cualquier mezcla de los estereoisómeros mencionados anteriormente, tales como mezclas equimolares de mesómeros, racematos y atropisómeros. Por ejemplo, un solo enantiómero, un solo diastereómero, o una mezcla de estos, o un solo atropisómero o una mezcla de estos. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen un doble enlace olefínico, incluyen isómeros cis e isómeros trans, así como cualquier combinación de estos, a menos que se especifique lo contrario. Los atropisómeros de la presente descripción son estereoisómeros con quiralidad axial o plana que se producen sobre la base de la rotación restringida dentro de la molécula. Como medicamentos, se prefieren los estereoisómeros con excelente actividad. Los compuestos de la presente descripción tienen isómeros ópticos derivados de carbonos asimétricos y lo similar. Si es necesario, los isómeros individuales pueden obtenerse por resolución mediante métodos conocidos en la técnica, tales como cristalización o cromatografía quiral.

Como se usa en la presente, la sustitución $=CR^eR^f$ se refiere a la conexión de un átomo de la molécula al átomo de carbono (C) en CR^eR^f a través de un doble enlace. Es decir, el átomo de la molécula se sustituye con  . Como se usa en la presente, la sustitución $=NR^e$ se refiere a la conexión de un átomo de la molécula al átomo de nitrógeno (N) en NR^e a través de un doble enlace. Es decir, el átomo de la molécula se sustituye con  . Como se usa en la presente, el término "oxo" se refiere a la conexión de un átomo de la molécula a un átomo de oxígeno (O) a través de un doble enlace. Es decir, el átomo de la molécula se sustituye con  . Como se usa en la presente, el tio se refiere a la conexión de un átomo de la molécula a un átomo de azufre (S) a través de un doble enlace. Es decir, el átomo de la molécula se sustituye con  . Como se usa en la presente, cuando un grupo tal como un grupo alquilo se localiza en el medio de una fórmula estructural, el grupo es un grupo ileno. Por ejemplo, un grupo alquilo corresponde a un grupo alquileno, etc.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado lineal o ramificado. El término alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo lineal o

ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El alquilo C_{1-4} es más preferido. El alquilo C_{1-3} es más preferido. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, diversos isómeros ramificados de estos, y lo similar. El alquilo descrito en la presente puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyente descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos un átomo de carbono sustituido con un heteroátomo (p. ej., un átomo de O, N o S), en donde el alquilo es como se definió anteriormente. El término "heteroalquilo C_{1-6}" se refiere a un grupo heteroalquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se prefiere el heteroalquilo C_{1-4}. El heteroalquilo C_{1-3} es más preferido. Los heteroátomos pueden estar presentes en el medio o al final de un grupo. El heteroalquilo puede estar sustituido o no sustituido, y

cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyente descritos en la presente solicitud. Los grupos heteroalquilo ilustrativos pueden incluir alcoxi, alquiltio, etc.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo que tiene una estructura de -O-alquilo, en donde el alquilo es como se definió anteriormente. El término "alcoxi C_{1-6}" se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere alcoxi C_{1-4}. El alcoxi C_{1-3} es más preferido. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, isobutoxi, n-pentoxi, etc. El alcoxi puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyente descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término "alquiltio" se refiere a un grupo que tiene una estructura de -S-alquilo, en donde el alquilo es como se definió anteriormente. El término "alquiltio C_{1-6}" se refiere a un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere alquiltio C_{1-4}. El alquiltio C_{1-3} es más preferido. El alquiltio puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyente descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono en cualquier sitio de la cadena, y el término "alquenilo C_{2-6}" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un (p. ej., 1 a 2) enlace doble carbono-carbono. Se prefiere alquenilo C_{2-4} (es decir, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y de 1 a 2 dobles enlaces carbono-carbono). Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2-, o 3-butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, etc. El alquenilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyente descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono en cualquier sitio de la cadena, y el término "alquinilo C_{2-6}" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un (p. ej., 1 a 2) triples enlaces carbono-carbono. Se prefiere alquinilo C_{2-4} (es decir, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y de 1 a 2 triples enlaces carbono-carbono). Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a,

etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo, etc. El alquinilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyentes descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno, en donde el alquilo es como se definió anteriormente. El término "haloalquilo C_{1-6}" se refiere a un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere haloalquilo C_{1-4}. El haloalquilo C_{1-3} es más preferido. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, monocloroetilo, 1,2-dicloroetilo, tricloroetilo, monobromoetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, etc. El

haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyentes descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, en el que uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno, en donde el alcoxi es como se definió anteriormente. El término "haloalcoxi C_{1-6}" se refiere a un grupo haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere haloalcoxi C_{1-4}. El haloalcoxi C_{1-3} es más preferido. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, monofluorometoxi, monofluoroetoxi, difluorometoxi, difluoroetoxi, etc. El haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyentes descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término "deuterado" se refiere a la sustitución de uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno en un grupo con átomos de deuterio.

Como se usa en la presente, el término "alquilo deuterado" se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de deuterio,

en donde el alquilo es como se definió anteriormente. El término "alquilo C_{1-6} deuterado" se refiere a un grupo alquilo deuterado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere alquilo C_{1-4} deuterado. El alquilo C_{1-3} deuterado es más preferido. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, monodeuteriometilo, dideuteriometilo, trideuteriometilo, monodeuterioetilo, 1,2-dideuterioetilo, trideuterioetilo, etc. El alquilo deuterado puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyentes descritos en la presente solicitud.

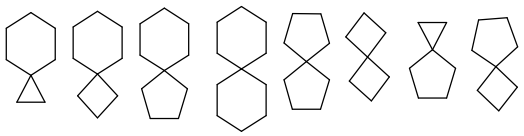
Como se usa en la presente, el término "alcoxi deuterado" se refiere a un grupo alcoxi, en el que uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de deuterio, en donde el alcoxi es como se definió anteriormente. El término "alcoxi C_{1-6} deuterado" se refiere a un grupo alcoxi deuterado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El alcoxi C_{1-4} deuterado es más preferido. El alcoxi C_{1-3} deuterado es más preferido. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, trideuteriometoxi, trideuterioetoxi, monodeuteriometoxi, monodeuterioetoxi, dideuteriometoxi, dideuterioetoxi, etc. El alcoxi deuterado puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyentes descritos en la presente solicitud.

Tal como se usa en la presente, los términos “cicloalquilo” y “anillo de cicloalquilo” se usan indistintamente y se refieren a un grupo hidrocarbilo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente no saturado. Los átomos de carbono del anillo del cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (tales como 1, 2, 3, 4 o 5) grupos oxo para formar una estructura de cetona cíclica. El término “cicloalquilo de 3 a 20 miembros” o “cicloalquilo C_{3-20}” se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono del anillo. El cicloalquilo puede incluir cicloalquilo monocíclico, espirocicloalquilo, cicloalquilo fusionado y cicloalquilo en puente. Se prefieren cicloalquilo C_{3-12} (p. ej., cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquilo monocíclico C_{3-8}), espirocicloalquilo C_{5-20}, cicloalquilo C_{5-20} fusionado, cicloalquilo C_{5-20} en puente, etc.

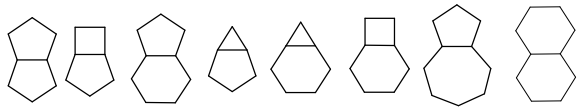
Tal como se usa en la presente, el término “cicloalquilo C_{3-6}” se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo. El cicloalquilo puede ser monocíclico (los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o bicíclico (los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilciclopropilo, ciclopropilciclobutilo, ciclopropilciclopentilo, etc.).

Como se usa en la presente, los términos “cicloalquilo monocíclico C_{3-8}” y “cicloalquilo monocíclico de 3 a 8 miembros” se refieren a un grupo hidrocarbilo cíclico monocíclico saturado o parcialmente no saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono del anillo. Se prefiere cicloalquilo monocíclico C_{3-6} (es decir, cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros) o cicloalquilo monocíclico C_{4-6} (es decir, cicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros). El cicloalquilo monocíclico C_3, C_4, C_5, o C_6 es más preferido. Los ejemplos específicos de cicloalquilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

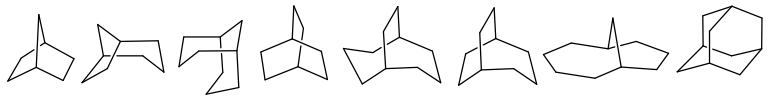
Como se usa en la presente, los términos “espirocicloalquilo” y “anillo espirocicloalquilo” se refieren a un grupo hidrocarbilo cíclico policíclico saturado o parcialmente no saturado formado compartiendo un átomo de carbono (denominado un átomo de espiro) entre dos o más anillos monocíclicos. De acuerdo con el número de espiroátomos compartidos entre anillos, el espirocicloalquilo puede clasificarse como monoespirocicloalquilo, bispirocicloalquilo y poliespirocicloalquilo. El término “espirocicloalquilo de 5 a 20 miembros” o “espirocicloalquilo C_{5-20}” se refiere a un grupo espirocicloalquilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono del anillo. Se prefiere l espirocicloalquilo de

6 a 14 miembros (es decir, C_{6-14}). El monoespirocicloalquilo de 6 a 14 miembros es más preferido. El espirocicloalquilo de 7 a 11 miembros (es decir, C_{7-11}) es más preferido. El monoespirocicloalquilo de 7 a 11 miembros es más preferido. El monoespirocicloalquilo de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros es más preferido. Los ejemplos específicos de espirocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a:  . Estos grupos espirocicloalquilo pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un cualquiera de los átomos del anillo.

Como se usa en la presente, los términos "cicloalquilo fusionado" y "anillo de cicloalquilo fusionado" se refieren a un grupo hidrocarbilo cíclico policíclico saturado o parcialmente no saturado formado compartiendo un par de átomos de carbono adyacentes entre dos o más anillos monocíclicos. De acuerdo con el número de anillos formados, el cicloalquilo fusionado puede clasificarse como cicloalquilo fusionado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico. El término "cicloalquilo fusionado de 5 a 20 miembros" o "cicloalquilo C_{5-20} fusionado" se refiere a un grupo cicloalquilo fusionado que tiene de 5 a 20 átomos de carbono del anillo. Se prefiere cicloalquilo fusionado de 6 a 14 miembros (es decir, C_{6-14}). El cicloalquilo fusionado bicíclico de 6 a 14

miembros es más preferido. El cicloalquilo fusionado de 7 a 10 miembros (es decir, C_{7-10}) es más preferido. El cicloalquilo fusionado bicíclico de 7 a 10 miembros es más preferido. El cicloalquilo fusionado bicíclico de 8, 9 o 10 miembros es más preferido. Los ejemplos específicos de cicloalquilo fusionado incluyen, pero no se limitan a:  . Estos grupos cicloalquilo fusionados pueden estar unidos al resto de la molécula a través de una cualquiera de los átomos del anillo.

Como se usa en la presente, los términos "cicloalquilo en puente" y "anillo de cicloalquilo en puente" se refieren a un grupo hidrocarbilo cíclico policíclico saturado o parcialmente no saturado formado compartiendo dos átomos de carbono que no están conectados directamente entre dos o más anillos monocíclicos. De acuerdo con el número de anillos formados, el cicloalquilo en puente puede clasificarse como cicloalquilo en puente bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico. El término "cicloalquilo en puente de 5 a 20 miembros" o "cicloalquilo C_{5-20} punteado" se refiere a un grupo cicloalquilo en puente que tiene de 5 a 20 átomos de carbono del anillo. Se prefiere cicloalquilo en puente de 6 a 14 miembros (es decir, C_{6-14}). El cicloalquilo en puente de 7 a 10 miembros (es decir, C_{7-10}) es más preferido. Los ejemplos

específicos de cicloalquilo en puente incluyen, pero no se limitan a:  . Estos grupos cicloalquilo puenteados pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un cualquiera de los átomos de carbono del anillo.

Los diversos grupos cicloalquilo descritos anteriormente pueden estar sustituidos o no sustituidos, y cuando están sustituidos, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyente descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, los términos “heterociclilo” y “anillo heterociclilo” se usan indistintamente y se refieren a un grupo hidrocarbilo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente no saturado, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre, excluyendo una entidad del anillo de -O-O-, -O-S-, o -S-S-, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Cuando el átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es hidrógeno u otros sustituyentes ya definidos en la presente) y/o el átomo de nitrógeno puede formar una sal de amonio cuaternario. Cuando el heteroátomo es un átomo de azufre, el átomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado

(p. ej., $S(=O)_{m'}$, en donde m' es un número entero de 0 a 2). Cuando el heteroátomo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo puede estar opcionalmente oxidado (p. ej., $P(=O)_{m''}$, en donde m'' es un número entero de 0, 1, o 2). Por ejemplo, el heterociclilo incluye heterociclilo monocíclico, espiroheterociclilo, heterociclilo fusionado y heterociclilo en puente. Los átomos de carbono del anillo del heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) grupos oxo para formar una estructura de cetona cíclica, lactona cíclica o lactama cíclica. El término "heterociclilo de 3 a 20 miembros" se refiere a un grupo heterociclilo que tiene de 3 a 20 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclilo de 3 a 20 miembros es preferentemente heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo monocíclico de 3 a 12 miembros (p. ej., heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros), espiroheterociclilo de 5 a 20 miembros, heterociclilo fusionado de 5 a 20 miembros, heterociclilo en puente de 5 a 20 miembros, etcétera.

El término "heterociclilo de 3 a 10 miembros" se refiere a un grupo hidrocarbilo cíclico saturado o parcialmente no saturado que tiene de 3 a 10 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo,

nitrógeno, oxígeno, y azufre. El término “heterociclilo de 3 a 8 miembros” se refiere a un grupo hidrocarbilo cíclico saturado o parcialmente no saturado que tiene de 3 a 8 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclilo puede ser monocíclico (los ejemplos específicos son como se describe en la definición del heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros) o bicíclico (los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, anillo de pirrolidina fusionado con ciclopropilo, anillo tetrahidrofurano fusionado con ciclopropilo, etc.).

Como se usa en la presente, los términos “heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros” y “anillo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros” se refieren a un grupo hidrocarbilo monocíclico saturado o parcialmente no saturado que tiene de 3 a 8 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que tiene de 3 a 6 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1 o 2) átomos del anillo son heteroátomos. El heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 4 a 6 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1 o 2) átomos del anillo son heteroátomos, es más preferido. El heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que

tiene de 5 o 6 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1 o 2) átomos del anillo son heteroátomos, es más preferido. Los ejemplos específicos de heterociclilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, aziridina, oxirano, azetidina, azetidin-2-ona, oxetano, oxetan-2-ona, oxazolidina, pirrolidin-2-ona, pirrolidina-2,5-diona, 1,3-dioxolano, dihidrofurano-2(3H)-ona, dihidrofurano-2,5-diona, piperidin-2-ona, piperidina-2,6-diona, tetrahidro-2H-piran-2-ona, imidazolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirrol, 1,3-dioxolan-2-ona, oxazolidin-2-ona, imidazolidin-2-ona, piperidina, piperazina, piperazin-2-ona, morfolina, morfolin-3-ona, morfolin-2-ona, tiomorfolin-3-ona 1,1-dióxido, tiomorfolina, tiomorfolin-1,1-dióxido, tetrahidropirano, 1,2-dihidroazeto, 1,2-dihidrooxeto, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 2,5-dihidrofurano, 2,3-dihidrofurano, 2,3-dihidro-1H-pirrol, 3,4-dihidro-2H-pirano, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 3.6-dihidro-2H-pirano, 1,2,3.6-tetrahidropiridina, 1,3-oxazinano, hexahidropirimidina, 1,4-dioxano, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, 1,4-dioxan-2-ona, 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona, 5,6-dihidropirimidin-4(3H)-ona, 3,4-dihidropiridin-2(1H)-ona, 5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona, 5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, pirimidin-4(1H)-ona, 4,5-dihidro-1H-imidazol, 2,3-dihidro-1H-imidazol, 2,3-dihidrooxazol, 1,3-dioxol, 2,3-dihidrotiofeno, 2,5-dihidrotiofeno, 3,4-dihidro-2H-1,4-oxazina, 3,4-dihidro-2H-1,4-tiazina 1,1-dióxido, 1,2,3,4-

tetrahidropirazina, 1,3-dihidro-2H-pirrol-2-ona, 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona, 1H-pirrol-2,5-diona, furan-2(3H)-ona, furan-2(5H)-ona, 1,3-dioxol-2-ona, oxazol-2(3H)-ona, 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona, furan-2,5-diona, 3.6-dihidropiridin-2(1H)-ona, piridina-2,6(1H,3H)-diona, 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona, 3,6-dihidro-2H-piran-2-ona, 3,4-dihidro-2H-1,3-oxazina, 3,6-dihidro-2H-1,3-oxazina, 1,2,3,4-tetrahidropirimidina, etc.

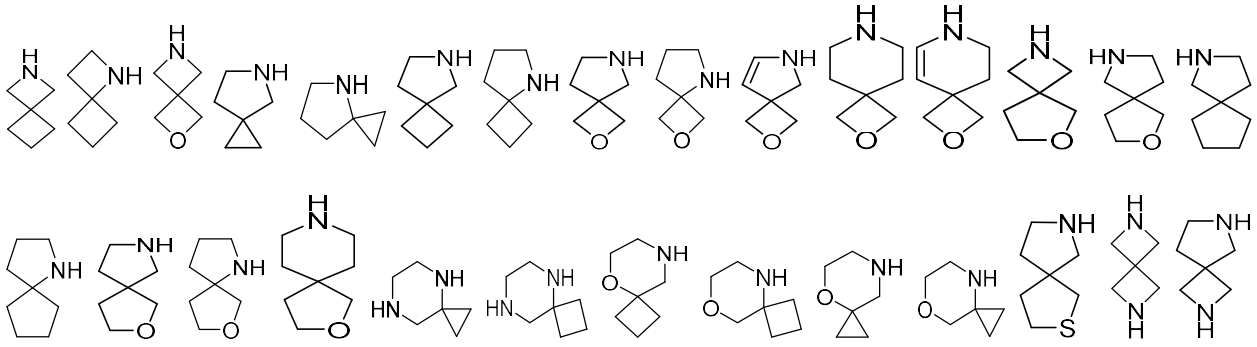
Como se usa en la presente, el término “heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno” se refiere a un grupo hidrocarbilo cíclico saturado o parcialmente no saturado que tiene de 3 a 8 átomos del anillo, en donde 1 átomo de anillo es un átomo de nitrógeno y los otros (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. El término “heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno” se refiere a un grupo hidrocarbilo cíclico saturado o parcialmente no saturado que tiene de 4 a 8 átomos del anillo, en donde 1 átomo del anillo es un átomo de nitrógeno y los otros (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, azaciclopentilo (es decir, tetrahidropirrol),

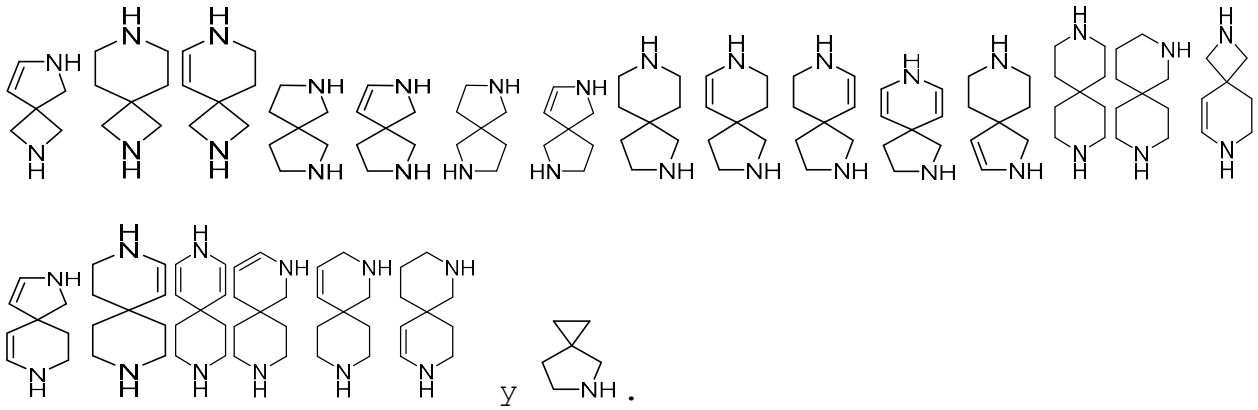
azaciclohexilo (es decir, piperidina), morfolinilo, piperazinilo, y oxazolidina.

Los 2 átomos del anillo conectados en el anillo heterociclilo monocíclico descrito anteriormente, que incluyen C-C y N-C, pueden ambos opcionalmente fusionarse con el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo definido en la presente descripción, tal como un anillo de cicloalquilo monocíclico, un anillo heterociclilo monocíclico, un anillo monoarilo o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, para formar un anillo policíclico fusionado. Los 2 átomos del anillo conectados en el heterociclilo monocíclico que forman un anillo fusionado con otro anillo son preferentemente C-C.

Como se usa en la presente, los términos “espiro heterociclilo” y “anillo espiro heterociclilo” se refieren a heterociclilo policíclico formado a partir de dos o más anillos monocíclicos saturados o parcialmente no saturados compartiendo un átomo de carbono (denominado espiro átomo), en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Cada anillo monocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. De

acuerdo con el número de espiro átomos compartidos entre los anillos, el espiroheterociclilo puede ser monoespiroheterociclilo, dispiroheterociclilo, o poliespiroheterociclilo. El término "espiroheterociclilo de 5 a 20 miembros" se refiere a un grupo espiroheterociclilo que tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere espiroheterociclilo de 6 a 14 miembros que tiene de 6 a 14 átomos del anillo, en donde uno o más (tales como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos. El espiroheterociclilo de 7 a 11 miembros que tiene de 7 a 11 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos, es más preferido. El monoespiroheterociclilo de 7 miembros, 8 miembros o 10 miembros es el más preferido. Los ejemplos específicos de espiroheterociclilo incluyen, pero no se limitan a:



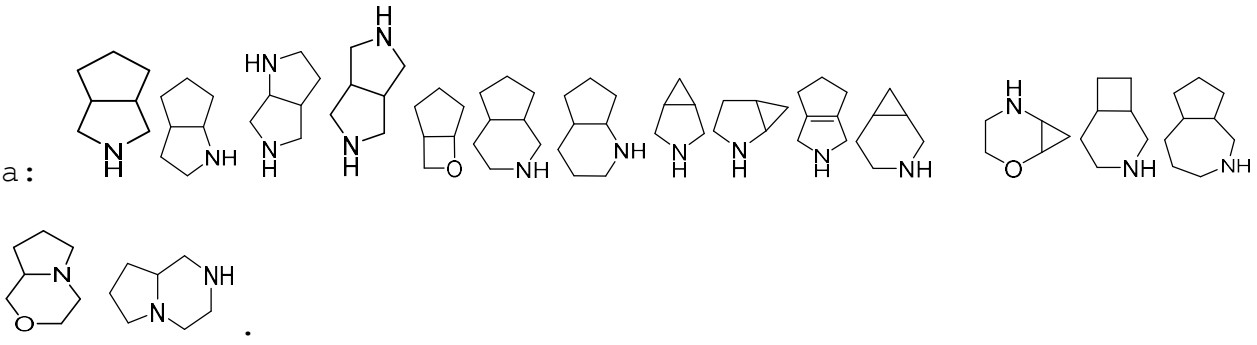


y .

Estos grupos espiroheterociclilo pueden unirse al resto de la molécula a través de un cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

Como se usa en la presente, los términos “heterociclilo fusionado” y “anillo heterociclilo fusionado” se refieren a heterociclilo policíclico formado a partir de dos o más anillos monocíclicos saturados o parcialmente no saturados compartiendo un par de átomos del anillo adyacentes, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Cada anillo monocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. El par compartido de átomos del anillo adyacentes puede ser C-C o N-C. De acuerdo con el número de anillos constituyentes, el heterociclilo

fusionado puede clasificarse como heterociclilo fusionado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico. El término "heterociclilo fusionado de 5 a 20 miembros" se refiere a un grupo heterociclilo fusionado que tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere heterociclilo fusionado de 6 a 14 miembros que tiene de 6 a 14 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos. El heterociclilo fusionado de 6 a 10 miembros que tiene de 6 a 10 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos, es más preferido. El heterociclilo fusionado de 8 a 10 miembros que tiene de 8 a 10 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos, es más preferido. El heterociclilo fusionado bicíclico de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros es el más preferido. Los ejemplos específicos de heterociclilo fusionado incluyen, pero no se limitan a:

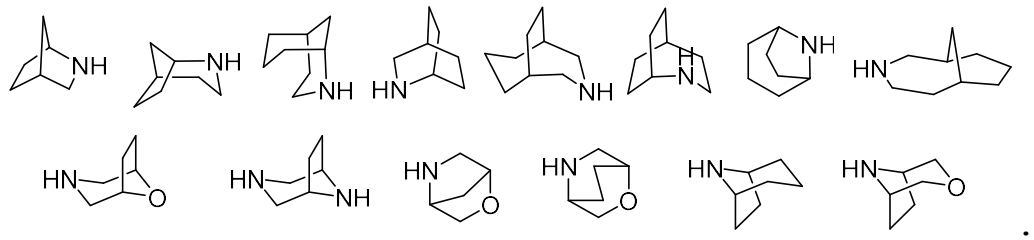


.

Estos grupos heterociclilo fusionados pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

Como se usa en la presente, los términos "heterociclilo en puente" y "anillo heterociclilo en puente" se refieren a heterociclilo policíclico formado a partir de dos o más anillos monocíclicos saturados o parcialmente no saturados compartiendo dos átomos del anillo que no están conectados directamente, en donde uno o más (tal como, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno, y azufre, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. De acuerdo con el número de anillos formados, el cicloalquilo en puente puede clasificarse como cicloalquilo en puente bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico. El término "heterociclilo en puente de 5 a 20 miembros" se refiere a un grupo heterociclilo en puente que tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4, o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. Cada anillo monocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Se prefiere heterociclilo en puente de 6 a 14 miembros. El heterociclilo en puente de 7 a 10 miembros es más preferido.

Los ejemplos específicos de heterociclilo en puente incluyen, pero no se limitan a:



.

Estos grupos heterociclilo puenteados pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

Los diversos grupos heterociclilo en la presente descripción pueden estar opcionalmente sustituidos, y cuando están sustituidos, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyentes descritos en la presente solicitud.

El término “heterociclilo tricíclico de 5 a 15 miembros” se refiere a un grupo heterociclilo tricíclico que tiene de 5 a 15 átomos del anillo, en donde tres anillos pueden estar conectados de una o más maneras seleccionadas de conexión espiro, conexión fusionada y conexión puenteada. Los ejemplos específicos pueden incluir, pero no se limitan a, un primer anillo monocíclico que es un anillo heterocíclico monocíclico de 6 miembros, un segundo anillo

monocíclico que es un anillo heterocíclico monocíclico de 6 miembros y un tercer anillo monocíclico que es un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 6 miembros; y el primer anillo monocíclico está fusionado al segundo anillo monocíclico, y el tercer anillo monocíclico está espiro-conectado al segundo anillo monocíclico.

El término "heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros" se refiere a un grupo heterociclilo bicíclico que tiene de 7 a 12 átomos del anillo, en donde dos anillos pueden estar conectados de una manera seleccionada de conexión espiro, conexión fusionada y conexión puenteada. Los ejemplos específicos pueden seleccionarse de los ejemplos específicos del espiroheterociclilo, los ejemplos específicos del heterociclilo fusionado, y los ejemplos específicos del heterociclilo en puente descritos anteriormente.

Como se usa en la presente, los términos "arilo", "anillo de arilo" y "anillo aromático" se usan indistintamente y se refieren a un grupo monocíclico totalmente de carbono, un policíclico no fusionado totalmente de carbono (los anillos están conectados por enlaces covalentes y no fusionados), o un grupo policíclico fusionado totalmente de carbono (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes). Al menos un anillo en el grupo es aromático, es decir, tiene un sistema de electrones π-

conjugado. El término "arilo C_{6-14}" se refiere a un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos del anillo. Se prefiere arilo C_{6-10}. El arilo C_{6-14} incluye arilo monocíclico, arilo policíclico no fusionado, anillo policíclico fusionado aromático, etc., en donde los ejemplos de arilo monocíclico incluyen fenilo, y los ejemplos de arilo policíclico no fusionado incluyen bifenilo, etc.

En la presente descripción, cuando el arilo C_{6-14} es un anillo policíclico fusionado aromático, el anillo policíclico fusionado aromático puede ser un grupo policíclico formado fusionando un anillo monoarilo a uno o más anillos monoarilo; los ejemplos no limitantes incluyen naftilo, antrilo, etc.

En algunas modalidades de la presente descripción, cuando el arilo C_{6-14} es un anillo policíclico fusionado aromático, el anillo policíclico fusionado aromático también puede ser un grupo policíclico formado fusionando un anillo monoarilo (p. ej., fenilo) a uno o más anillos no aromáticos, en donde el anillo conectado a la estructura original es un anillo aromático o un anillo no aromático. El anillo no aromático incluye, pero no se limita a, un anillo heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros (preferentemente un anillo heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los átomos de carbono del anillo del anillo heterociclilo monocíclico pueden sustituirse con 1 a 2 grupos oxo para formar

una estructura de lactama cíclica o lactona cíclica) y un anillo de cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros (preferentemente un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo monocíclico pueden estar sustituidos con 1 o 2 grupos oxo para formar una estructura de cetona cíclica). El grupo policíclico formado fusionando el anillo monoarilo a uno o más anillos no aromáticos descritos anteriormente puede estar conectado a otro grupo o la estructura original a través de un átomo de nitrógeno o átomo de carbono, y el anillo conectado a la estructura original es un anillo monoarilo o anillo no aromático.

Los diversos grupos arilo en la presente descripción pueden estar sustituidos o no sustituidos, y cuando están sustituidos, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyentes descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, los términos “heteroarilo”, “anillo heteroarilo” y “anillo heteroaromático” se usan indistintamente y se refieren a un grupo anillo monocíclico o policíclico fusionado (es decir, que comparte un par de átomos del anillo adyacentes, que pueden ser C-C o N-C), en el que los átomos del anillo están sustituidos con al menos un (tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8) heteroátomo seleccionado independientemente de fósforo, nitrógeno,

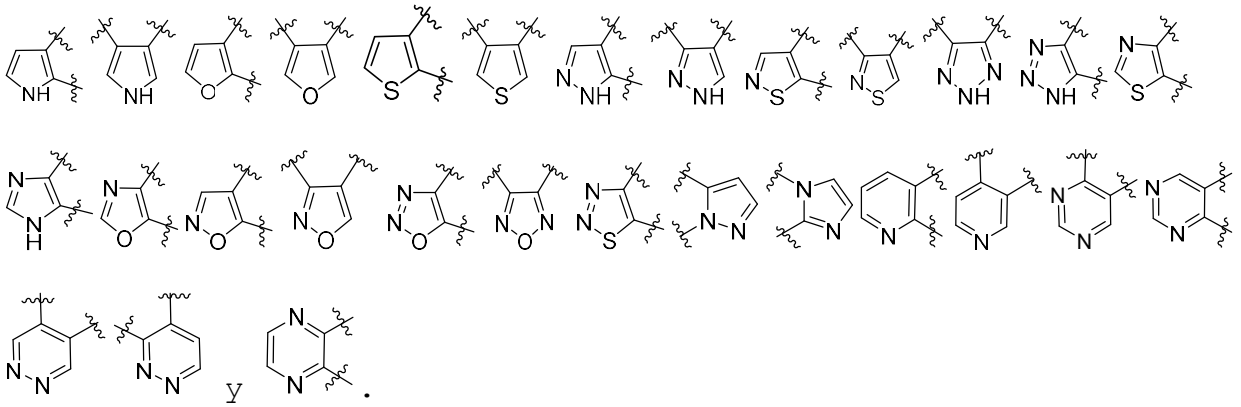
oxígeno y azufre. El heteroarilo tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos, y al menos un anillo en el grupo es aromático. Cuando el átomo del anillo es un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es hidrógeno u otros sustituyentes ya definidos en la presente) y/o el átomo de nitrógeno puede formar una sal de amonio cuaternario. Cuando el heteroátomo es un átomo de azufre, el átomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado (p. ej., $S(=O)_{m'}$, en donde m' es un número entero de 0 a 2). Cuando el heteroátomo es un átomo de fósforo, el átomo de fósforo puede estar opcionalmente oxidado (p. ej., $P(=O)_{m''}$, en donde m'' es un número entero de 0, 1, o 2). El término “heteroarilo de 5 a 14 miembros” se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 5 a 14 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 5 a 10 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos. El heteroarilo de 5 a 14 miembros puede ser heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico fusionado, heteroarilo tricíclico fusionado, etc.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros” se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2,

3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos específicos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, imidazol, pirrol, pirazol, triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol, isoxazol, oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, etc.

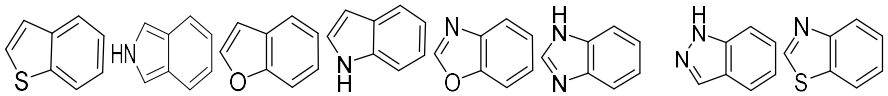
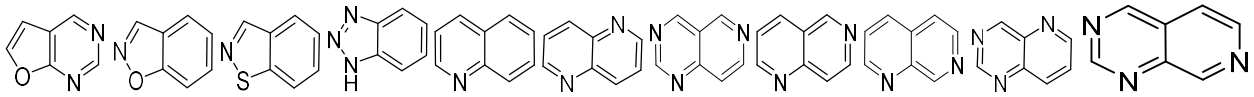
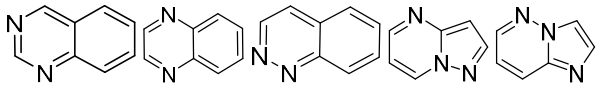
Como se usa en la presente, el término "heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo bicíclico fusionado que tiene de 8 a 10 átomos del anillo, en donde uno o más (tal como 1, 2, 3, 4 o 5) átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de fósforo, nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo bicíclico fusionado puede ser un grupo bicíclico (preferentemente un anillo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros) formado fusionando un anillo monoarilo (p. ej., fenilo) a un anillo heteroarilo monocíclico (preferentemente un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros), o un grupo bicíclico formado fusionando un anillo heteroarilo monocíclico (preferentemente un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o de 6 miembros) a un anillo heteroarilo monocíclico (preferentemente un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros).

Cualquier 2 átomos del anillo conectados en el anillo heteroarilo monocíclico descrito anteriormente, que incluyen C-C, N-C y N-N, pueden fusionarse todos con el cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo definido en la presente descripción, tal como un anillo de cicloalquilo monocíclico, un anillo heterociclilo monocíclico, un anillo monoarilo o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros anillo arilo, para formar un anillo policíclico fusionado. Los 2 átomos del anillo conectados en el anillo heteroarilo monocíclico que forman un anillo fusionado con otro anillo son preferentemente C-C, que incluyen pero no se limitan a las siguientes formas:



Los átomos del anillo marcados con "〰" en los grupos descritos anteriormente están conectados a otras entidades de la molécula.

Los ejemplos no limitantes de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros incluyen: benzo[d]isoxazol, 1H-indol, isoindol, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]isotiazol, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, benzo[d]oxazol, benzo[d]tiazol, indazol, benzofurano, benzo[b]tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina, pirido[3,2-d]pirimidina, pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,4-d]pirimidina, pirido[4,3-d]pirimidina, 1,8-naftiridina, 1,7-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,2-b]piridazina, etc.

Los ejemplos específicos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a:    . Estos grupos pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un cualquiera de los átomos del anillo adecuados. El anillo conectado a la estructura original puede ser un anillo heteroarilo monocíclico o un anillo de benceno.

En algunas modalidades de la presente descripción, el heteroarilo bicíclico fusionado o el heteroarilo tricíclico fusionado pueden

ser un grupo policíclico formado fusionando un anillo heteroarilo monocíclico (preferentemente un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros) a uno o más anillos no aromáticos, en donde el anillo conectado a la estructura original es un anillo heteroarilo monocíclico o un anillo no aromático. El anillo no aromático incluye, pero no se limita a, un anillo heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros (preferentemente un anillo heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los átomos de carbono del anillo heterociclilo monocíclico pueden sustituirse con 1 a 2 grupos oxo para formar una estructura de lactama cíclica o lactona cíclica), un anillo de cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros (preferentemente un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo monocíclico pueden estar sustituidos con 1 o 2 grupos oxo para formar una estructura de cetona cíclica), etc. El grupo policíclico formado fusionando anillo heteroarilo monocíclico a uno o más anillos no aromáticos descritos anteriormente puede estar conectado a otro grupo o a la estructura original a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, y el anillo conectado a la estructura original es un anillo heteroarilo monocíclico o un anillo no aromático.

El cicloalquilo fusionado con heteroarilo de 6 a 12 miembros se forma fusionando heteroarilo monocíclico a cicloalquilo, y el

anillo conectado a la estructura original puede ser heteroarilo o cicloalquilo monocíclico. Por ejemplo, el heteroarilo monocíclico de 5 miembros está fusionado a un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 6 miembros está fusionado a un cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros.

El heterociclilo fusionado con heteroarilo de 6 a 12 miembros se forma fusionando heteroarilo monocíclico a heterociclilo, y el anillo conectado a la estructura original puede ser heteroarilo monocíclico o heterociclilo. Por ejemplo, el heteroarilo monocíclico de 5 miembros está fusionado a un heterociclilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o el heteroarilo monocíclico de 6 miembros está fusionado a un heterociclilo de 3, 4, 5 o 6 miembros.

Los diversos grupos heteroarilo en la presente descripción pueden estar sustituidos o no sustituidos, y cuando están sustituidos, el sustituyente es preferentemente uno o más grupos sustituyente descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término “hidroxi” se refiere a -OH.

Como se usa en la presente, el término “ciano” se refiere a -CN.

Como se usa en la presente, el término “nitro” se refiere a $-NO_2$.

Como se usa en la presente, el término “bencilo” se refiere a -CH_2-benceno.

Como se usa en la presente, el término “oxo” se refiere a =O.

Como se usa en la presente, el término “carboxilo” se refiere a -C(=O)OH.

Como se usa en la presente, el término “acetilo” se refiere a -$COCH_3$.

Abreviaturas:

Cbz: carbamoilbencilo; TBDPS: terc-butil(metoxi)difenilsililo;

NCO: grupo isocianato; (Bpin)2: bis(pinacolato)diboro.

El alquilo, heteroalquilo, alcoxi, alquinilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo descritos anteriormente pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando están sustituidos, el sustituyente es preferentemente uno o más de los grupos descritos en la presente solicitud.

Como se usa en la presente, el término “sustituido” significa que un cualquiera o más átomos de hidrógeno en un átomo específico están sustituidos con sustituyentes que pueden incluir variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto después de la sustitución sea estable. Cuando el sustituyente es oxo (es decir, =O), significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. El término “opcionalmente sustituido” significa que un átomo puede o no estar sustituido con un sustituyente. A menos que se especifique lo contrario, el tipo y número del sustituyente pueden ser arbitrarios siempre que sea químicamente alcanzable.

“” representa la posición de enlace de un enlace químico.

“” representa que un doble enlace puede estar presente o ausente en cualquier posición dentro del anillo, lo que significa que se incluyen múltiples casos como un sistema de anillos saturados, un sistema de anillos no aromáticos no saturados con un doble enlace y un sistema de anillos aromáticos.

En la presente descripción, “  ” y “” se usan para representar la configuración absoluta de un centro estereogénico. A menos que

se indique lo contrario, "" incluye el posible uso de "  " o "", siempre y cuando la estructura lo permita.

Cuando "  " aparece en un anillo y la posición de enlace es incierta, significa que el sitio de unión está limitado a cualquier átomo en el único anillo donde se encuentra el "", siempre y cuando la valencia atómica lo permita.

Cuando alguna variable (p. ej., R) ocurre una vez o más en la constitución o estructura de un compuesto, la definición de la variable en cada caso es independiente. De esta manera, p. ej., si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R, y la definición de R en cada caso es independiente. Además, una combinación de un sustituyente y/o una variante de este es permisible solo si la combinación puede dar como resultado un compuesto estable.

En cualquier modalidad, cualquiera o todos los hidrógenos presentes en el compuesto, o los hidrógenos en un grupo o entidad específico dentro del compuesto, pueden reemplazarse por deuterio o tritio. Uno hasta el número máximo de hidrógenos presentes en el compuesto puede ser reemplazado por deuterio. Uno hasta el número máximo de

hidrógenos presentes en cualquier grupo en el compuesto de fórmula general o compuesto específico puede ser deuterado. Por ejemplo, cuando un determinado grupo se describe como etilo, el etilo puede ser C_2H_5 o C_2H_5 con x (1 a 5) hidrógenos reemplazados por deuterio, p. ej., $C_2D_xH_{5-x}$. Cuando un determinado grupo se describe como etilo deuterado, el etilo deuterado puede ser C_2H_5 con x (1 a 5) hidrógenos reemplazados por deuterio, p. ej., $C_2D_xH_{5-x}$. Los derivados deuterados estables descritos en la presente son preferentemente derivados isotópicos deuterados estables obtenidos sustituyendo cualquier átomo de hidrógeno que pueda deuterarse en cada fórmula con 1 hasta el número máximo (tal como 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, o 1 a 6, 1 a 7) de átomos de deuterio.

A menos que se especifique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir compuestos que difieren solo por la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los isótopos ilustrativos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, 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, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I. Los compuestos etiquetados isotópicamente (p. ej., compuestos etiquetados con ^{3}H y ^{14}C) pueden usarse en ensayos de distribución tisular de compuestos o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y carbono-14 (es

decir, ^{14}C) están disponibles para facilitar su preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertos beneficios terapéuticos resultantes de una mayor estabilidad metabólica, p. ej., una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. En algunas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por ^{2}H o ^{3}H, o uno o más átomos de carbono se reemplazan por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C. Los isótopos emisores de positrones, como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F, pueden usarse en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para determinar la ocupación del receptor del sustrato. La preparación de compuestos etiquetados isotópicamente es conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos etiquetados isotópicamente pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos para los compuestos de la presente descripción descritos en la presente sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 muestra un diagrama de una estructura molecular tridimensional del intermedio 11-e-1 determinado por difracción de monocristal de rayos X.

Figura 2 muestra un diagrama de una estructura molecular tridimensional del intermedio 51-7A determinado por difracción de monocristal de rayos X.

Figura 3 muestra un diagrama de una estructura molecular tridimensional del intermedio 118-12 determinada por difracción de monocristal de rayos X.

Descripción detallada

Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse mediante una variedad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen las modalidades específicas enumeradas a continuación, modalidades formadas por combinaciones de estos con otros métodos sintéticos químicos, y equivalentes de estos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las modalidades preferidas incluyen, pero no se limitan a, los ejemplos de la presente descripción.

La presente descripción se describe en detalle a continuación a manera de ejemplos. Sin embargo, esto de ninguna manera limita desventajosamente el alcance de la presente descripción. Aunque la presente descripción se ha descrito en detalle en la presente y

también se han descrito ejemplos específicos, será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones a los ejemplos específicos sin apartarse del espíritu y alcance de la presente descripción. Los procedimientos experimentales sin condiciones especificadas en los ejemplos se llevan a cabo de acuerdo a condiciones convencionales o condiciones recomendadas por los fabricantes. Los reactivos o instrumentos sin fabricantes especificados usados en la presente son productos convencionales disponibles comercialmente.

Se determinaron las estructuras de los compuestos mediante métodos como resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) y espectrometría de masas (MS, por sus siglas en inglés).

La determinación de NMR se realizó en un instrumento de resonancia magnética nuclear Bruker Avance NEO 400 o Bruker Avance NEO 500. El desplazamiento químico (δ) fue en partes por millón (ppm). Los disolventes para la determinación fueron como se muestra en cada uno de los ejemplos. El estándar interno fue tetrametilsilano (TMS, por sus siglas en inglés).

La determinación de MS se realizó en un cromatógrafo líquido Agilent 1100.

El análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) se realizó en un cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Waters 2695.

La cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento se realizó en un cromatógrafo líquido de alto rendimiento Waters 2767.

El análisis de HPLC quiral se realizó en un cromatógrafo líquido de alto rendimiento Waters 2695 o un sistema Waters Investigator SFC.

La cromatografía quiral preparativa se realizó en un cromatógrafo gilson gx-281 o un cromatógrafo waters SFC-80.

Se usaron placas de gel de sílice Qingdao GF254 o Yantai Huanghai HSGF254 como placas de gel de sílice de cromatografía en capa fina. Se usaron placas de gel de sílice de 0.15-0.2 mm para cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés). Se usaron placas de gel de sílice de 0.4-0.5 mm para la separación y purificación de productos de cromatografía en capa fina.

El sistema de cromatografía en columna ISCO CombiFlash NextGen 300 se usó generalmente para la cromatografía en columna, y se usó la columna de gel de sílice de la serie Agela Flash Column Silica-Cs.

La HPLC preparativa usada en los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, puede realizarse en las siguientes condiciones:

HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio): tipo de columna: Waters XBridge C18, 19 × 250 mm, 5 µm; sistema de fase móvil: A: 5 mmol/l de solución acuosa de bicarbonato de amonio; B: acetonitrilo de grado preparativo; velocidad de flujo: 15 ml/min; B % = 20 %-100 %; temperatura de columna: temperatura ambiente.

HPLC preparativa (método 2 de bicarbonato de amonio): columna cromatográfica: Welch Xtimate C18, 21.2 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: 5 mmol/l de solución acuosa de bicarbonato de amonio, fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 15 ml/min; temperatura de columna: temperatura ambiente.

HPLC preparativa (método 1 de ácido fórmico): tipo de columna: Waters XBridge C18, 19 × 250 mm, 5 µm; sistema de fase móvil: A: solución acuosa de ácido fórmico al 0.1 %; B: acetonitrilo de grado preparativo; velocidad de flujo: 15 ml/min; B % = 20 %-100 %; temperatura de columna: temperatura ambiente.

HPLC preparativa (método 2 de ácido fórmico): columna cromatográfica: Welch Xtimate C18, 21.2 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: solución acuosa de ácido fórmico al 0.1 %, fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 15 ml/min; temperatura de columna: temperatura ambiente.

HPLC preparativa (método del ácido trifluoroacético): columna cromatográfica: Waters XBridge C18, 190 × 250 mm, 5 µm; sistema de fase móvil: A: solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0.1 %; B: acetonitrilo de grado preparativo; velocidad de flujo: 15 ml/min; B % = 20 %-100 %; temperatura de columna: temperatura ambiente.

HPLC preparativa (método de ácido clorhídrico): columna cromatográfica: Waters XBridge C18, 190 × 250 mm, 5 µm; sistema de fase móvil: A: solución acuosa de ácido clorhídrico al 0.1 %; B: acetonitrilo de grado preparativo; velocidad de flujo: 15 ml/min; B % = 20 %-100 %; temperatura de columna: temperatura ambiente.

HPLC preparativa (método de agua amoniacal): columna cromatográfica: Waters Xbridge C18, 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: solución de agua amoniacal al 0.1 %; fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 15 ml/min; temperatura de columna: temperatura ambiente.

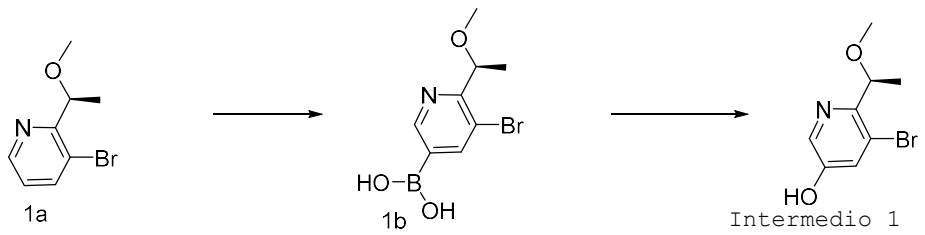
Condiciones LCMS de 3 min: A: agua (0.05 % TFA), B: ACN (0.05 % TFA); gradiente de elución: 5 %-95 % B en 3 min; velocidad de flujo: 1.7 ml/min; tipo de columna: SunFire C18, 4.6 × 50 mm, 3.5 µm; temperatura de la columna: 40 °C.

Condiciones analíticas de HPLC: A: agua (0.05 % TFA), B: ACN (0.05 % TFA); gradiente de elución: 10 %-95 % B en 15 min; velocidad de flujo: 1 ml/min; tipo de columna: SunFire C18, 4.6 × 150 mm, 3.5 µm; temperatura de la columna: 40 °C.

Parámetros del instrumento de difracción de monocristal:

Fuente de luz: Diana Cu	Rayos X: Cu-Ka (= 1.54178 Å)
Detector: Detector de área CMOS	Resolución: 0.86 Å
Corriente y voltaje: 50 kV, 1.2 mA	Tiempo de exposición: 5 s
Distancia del detector de área a la muestra: 40 mm	Temperatura de prueba: 170 (2) KM

Ejemplo de preparación 1. Síntesis del Intermedio 1

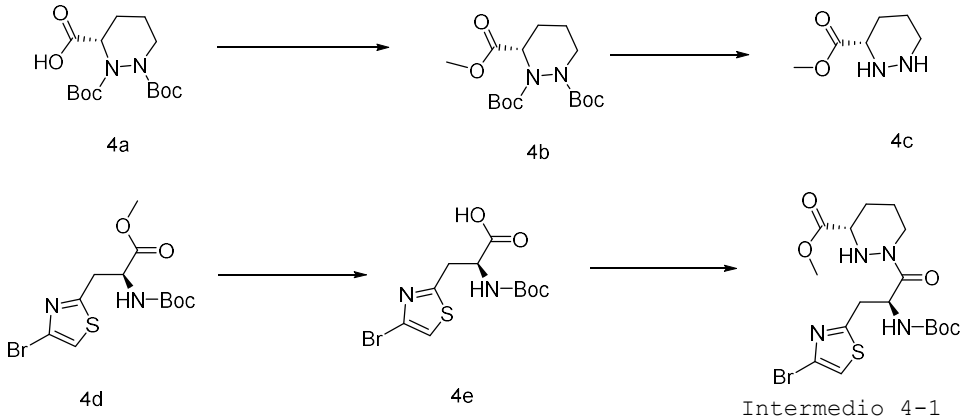


Etapa 1: El compuesto 1a (10 g, 46.279 mmol) se pesó y se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), y se añadieron bis(pinacolato)diboro (17.63 g, 69.419 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (0.93 g, 1.388 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridina (1.86 g, 6.942 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 15 h bajo una atmósfera de nitrógeno, se filtró a través de celite, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo 1b, que se usó directamente en la siguiente etapa. ES-API: $[M+H^+]$ = 260.0.

Etapa 2: El compuesto crudo 1b obtenido en la etapa anterior se disolvió en acetonitrilo (100 ml), y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (1308.25 mg, 11.543 mmol) bajo un baño de agua helada. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución saturada de sulfito de sodio (20 ml) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con diclorometano (25 ml x 3). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión

reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar el intermedio 1 (7000 mg, 30.162 mmol, rendimiento: 87.10 %) como un sólido amarillo, ES-API $[M+H]^+$ = 232.1, 234.1.

Ejemplo de preparación 2. Síntesis del Intermedio 4-1



Etapa 1: El compuesto 4a (60 g, 181.609 mmol) se disolvió en DMF (200 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (45.77 g, 544.827 mmol), y se añadió yodometano (33.918 ml, 544.827 mmol) gota a gota bajo un baño de agua helada bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3), se lavó con agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión

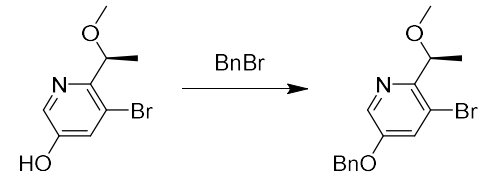
reducida para dar el compuesto crudo 4b (65 g, 188.729 mmol, rendimiento: 103.92 %) como un líquido oleoso. ES-API $[M-156+H]^+$ = 189.1.

Etapa 2: El compuesto crudo 4b (65 g, 188.729 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (200 ml) bajo un baño de agua helada bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo 4c como un líquido oleoso transparente incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa. ES-API $[M+H]^+$ = 145.1.

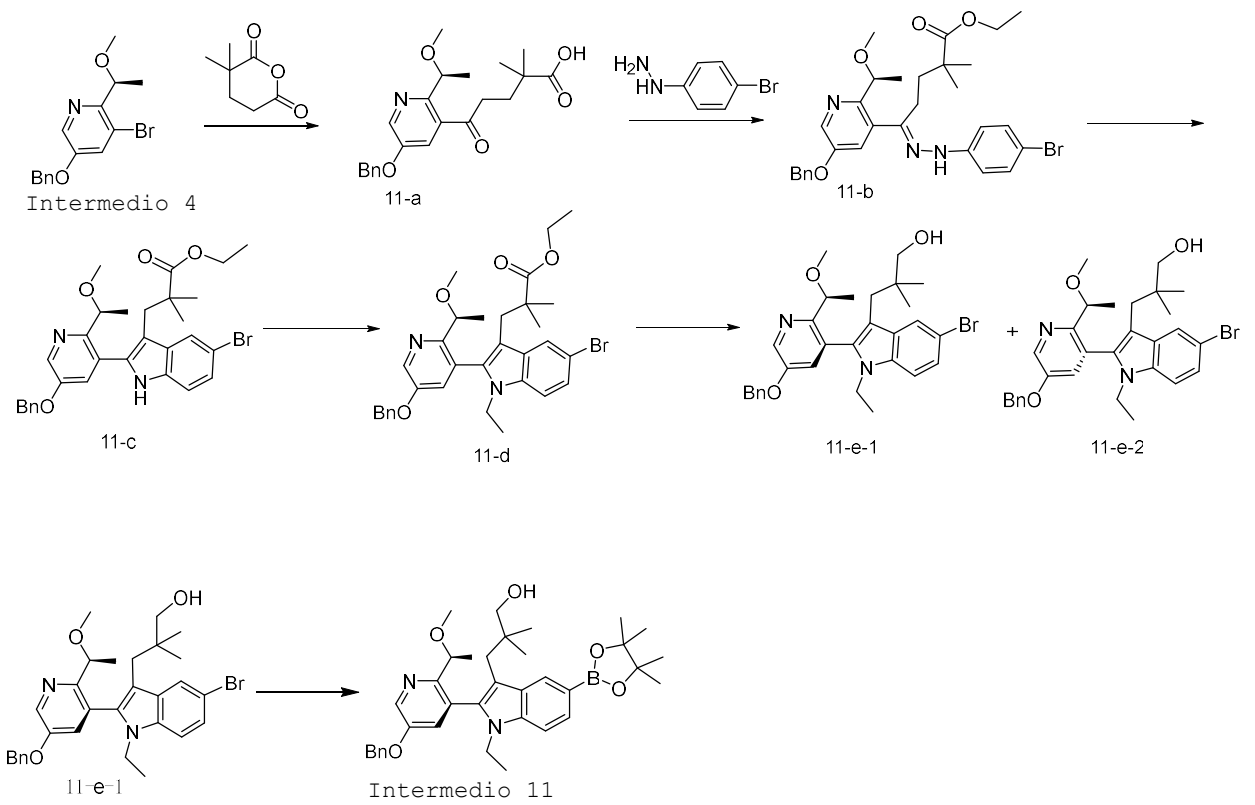
Etapa 3: El compuesto 4d (50 g, 136.896 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml) y agua (75 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (9.38 g, 223.415 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h, se ajustó a pH 3 con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3), se lavó con agua (200 ml x 3), se lavó con salmuera saturada (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 4e (48 g, 136.670 mmol, rendimiento: 99.83 %) como un líquido aceitoso transparente incoloro. ES-API $[M-56+H]^+$ = 295.0.

Etapa 4: El compuesto 4c de la etapa 2 se disolvió en diclorometano anhidro (200 ml). Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota NMM (100 g, 996 mmol) bajo un baño de agua helada, y el compuesto 4e (35 g, 99.655 mmol), EDCI (38.07 g, 199.311 mmol) y HOBt (4.04 g, 29.897 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h, se lavó secuencialmente con agua (200 ml), HCl 1 N (80 ml) y salmuera saturada (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1) para dar el compuesto intermedio 4-1 (33 g, 69.129 mmol). El licor madre se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida para dar el compuesto intermedio 4-1 (4 g, 8.34 mmol). El compuesto intermedio 4-1 (en una cantidad total de 37 g, 77.5 mmol, rendimiento: 78.7 %) se obtuvo como un sólido blanco, ES-API $[M-56+H]^+$ = 477.1.

Ejemplo de preparación 3. Síntesis del Intermedio 11



Intermedio 1 Intermedio 4



Etapa 1: El intermedio 1 (500 mg, 2.154 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml), y se añadieron bromuro de bencilo (737 mg, 4.308 mmol) y carbonato de potasio (893 mg, 6.462 mmol) a la solución anterior. Después de que se completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 17 h. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (40 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-2 %) para dar el compuesto intermedio 4 (600 mg, 1.862 mmol, rendimiento: 86.44 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 322.1, 324.1.

Etapa 2: Se añadió lentamente gota a gota un complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (10.027 ml, 13.035 mmol, una solución 1.3 M en tetrahidrofurano) a una solución del intermedio 4 (3 g, 9.311 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. A continuación, la solución anterior se añadió gota a gota a una solución de 3,3-dimetiltetrahidropiran-2,6-diona (1.59 g, 11.173 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -10 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico/dioxano 4 M (4 ml) para ajustar el pH de la solución a 4-5 para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto 11-a (2.25 g, 5.837 mmol, rendimiento: 62.69 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 386.2.

Etapa 3: Se añadieron (4-bromofenil)hidrazina (970.36 mg, 5.188 mmol) y una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (3.891 ml) a una solución del compuesto 11-a (1000 mg, 2.594 mmol)

en etanol (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 36 h. La mezcla se concentró y el pH se neutralizó añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto 11-b (1.15 g, 1.974 mmol, rendimiento: 76.09 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 582.2, 584.2.

Etapa 4: El compuesto 11-b (1.15 g, 1.974 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla se calentó a 65 °C, se agitó durante 2 h, se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. El residuo se ajustó a pH 7-8 con bicarbonato de amonio saturado y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto 11-c (780 mg, 1.379 mmol, rendimiento: 69.87 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 565.2, 567.2.

Etapa 5: El compuesto 11-c (780 mg, 1.379 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida seca (5 ml), y se añadieron secuencialmente

carbonato de cesio (1347.83 mg, 4.137 mmol) y yodoetano (1075.41 mg, 6.895 mmol). La mezcla se hizo reaccionar con agitación a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua (60 ml) y salmuera saturada (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto 11-d (750 mg, 1.264 mmol, rendimiento: 91.61 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 593.2, 595.2.

Etapa 6: El compuesto 11-d (750 mg, 1.264 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada y se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (3.159 ml, 3.159 mmol, solución de tetrahidrofurano 1 M) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, se añadieron lentamente agua (0.12 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio (0.12 ml, 15 %) y agua (0.36 ml) secuencialmente para inactivar la reacción. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El licor madre se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó después por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 20 %-60 %) para dar 2 compuestos intermedios. Uno de los compuestos intermedios tiene la estructura de: 3-((R_a)-2-(5-(benciloxi)-2-((1S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-bromo-1-etilindol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (11-e-1, 300 mg, 0.544 mmol, rendimiento: 43.05 %). 11-e-1: Rt = 1.847 min (3 min LCMS). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 7H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 4.46 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.55 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.55 – 0.48 (m, 6H). ES-API: $[M+H]^+$ = 551.2, 553.2.

El otro compuesto intermedio tiene la estructura de: 3-((S_a)-2-(5-(benciloxi)-2-((1S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-5-bromo-1-etilindol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (11-e-2, 210 mg, 0.381 mmol, rendimiento: 30.13 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 551.2, 553.2. 11-e-2: Rt = 1.758 min (3 min LCMS).

Etapa 7: Se mezclaron el compuesto 11-e-1 (18 g, 32.6 mmol), bis(pinacolato)diboro (16.6 g, 65.2 mmol), acetato de potasio (6.41 g, 65.27 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (2.39 g, 3.26 mmol) en tolueno

anhidro (200 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y el sistema se agitó a 90 °C durante 4 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla se enfrió y se concentró para eliminar el tolueno, y se vertió 300 ml de acetato de etilo y 500 ml de agua en la mezcla. La mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con 500 ml de agua y 500 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto intermedio 11 (20.8 g, rendimiento: 85 %). ES-API $[M+H]^+$ = 599.3.

Cultivo de monocristal del intermedio 11-e-1

Cultivo de monocristal: Se pesaron aproximadamente 10 mg de una muestra en polvo del intermedio 11-e-1, y se añadió 1 ml de acetonitrilo. La mezcla se disolvió completamente por ultrasonicación y se colocó en una campana de humos para una volatilización lenta. Después de un periodo de tiempo, se precipitó un cristal en forma de aguja de color marrón amarillento, que era el monocristal del intermedio 11-e-1. La prueba de difracción de monocristal de rayos X se realizó usando un instrumento Bruker D8 Venture. Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación y

en la Figura 1. Figura 1 muestra un diagrama elipsoide de la estructura tridimensional molecular.

Análisis de estructura y proceso de refinamiento:

Los datos de difracción se integraron y redujeron usando el programa SAINT, seguido de la corrección empírica de absorción usando el programa SADABS. Se resolvió la estructura de monocristal mediante el método directo usando SHELXT2014 y se refinó mediante el método de cuadrados mínimos. Para el refinamiento de los átomos de hidrógeno se adoptó el cálculo isotrópico: los átomos de hidrógeno unidos a N y O se localizaron a partir de la densidad residual de electrones, mientras que los de enlaces C-H se añadieron geométricamente y se refinaron usando un modelo de conducción. La constante de Flack fue 0.035 (14). En la Figura 1, C22 está en la configuración S, y la quiralidad axial en las posiciones C9-C17 está en la configuración R_a.

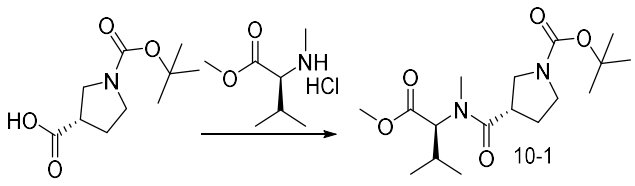
Datos de cristal:

Fórmula molecular	$C_{30}H_{35}BrN_2O_3$
Peso molecular	M_r = 551.51
Forma	Bloque, incoloro
Sistema de cristal	Ortorrómbico

Grupo espacial	$P2_12_12_1$
Parámetro de celda unitaria	a = 7.3026(2) Å; b = 17.4557(4) Å; c = 20.6871(5) Å
Volumen de celda unitaria	V = 2637.03(11) Å^3
Número de molécula en la celda unitaria	Z = 4
Dimensión de la celda unitaria	0.19 × 0.08 × 0.05 mm
Número de electrones en la celda unitaria	F(000) = 1152
Cálculo de la densidad	D_x = 1.389 Mg m^{-3}
Fuente de radiación y longitud de onda	Radiación Cu Ka, l = 1.54178 Å
Determinación del número de puntos de difracción de la celda unitaria	Parámetros de celda a partir de 9899 reflexiones
Rango para la recopilación de datos	q = 2.5–63.8°
Coeficiente de absorción	m = 2.39 mm^{-1}
Temperatura	T = 170 K

Tabla 1

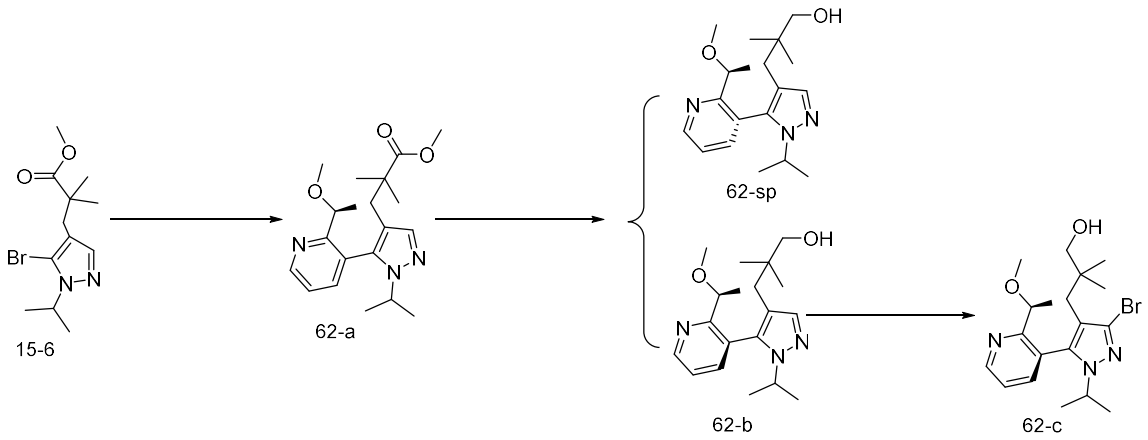
Ejemplo de preparación 4. Síntesis del Intermedio 10-1

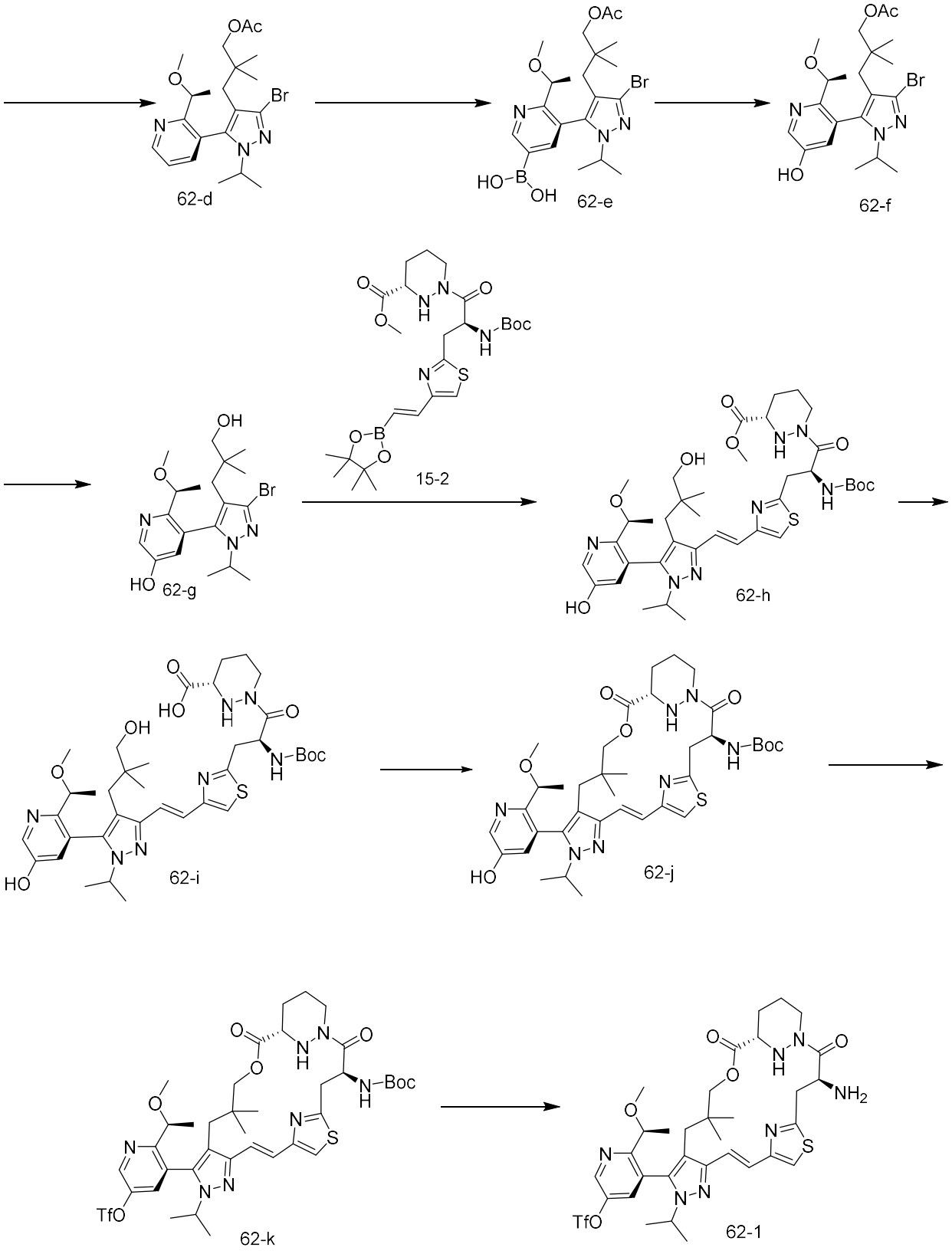


Etapa 1: Se disolvió (S)-1-Boc-3-carboxipirrolidina (1.14 g, 5.285 mmol) en diclorometano (40 ml) y se añadieron clorhidrato de

N-metil-L-valinato de metilo (800 mg, .404 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2.51 g, 6.606 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (2.84 g, 22.019 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el compuesto intermedio 10-1 (900 mg, rendimiento: 59.7 %) como un líquido incoloro. ES-API: $[M+Na]^+$ = 365.2.

Ejemplo de preparación 5. Síntesis del Intermedio 62-1




62-d
62-e
62-f
15-2
62-g
62-h
62-i
62-j
62-k
62-l

Etapa 1: El compuesto 15-6 (10.5 g, 34.63 mmol), rac-(R)-2-(1-metoxietil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (16.6 g, 63.084 mmol), CataCXium A Pd G3 (2.52 g, 3.463 mmol), tolueno (30 ml), agua (30 ml) y fosfato de potasio (22.05 g, 103.892 mmol) se mezclaron en dioxano (90 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de que completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de acetato de etilo y se lavó secuencialmente con 150 ml de agua y 150 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-80 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto 62-a (12 g, 33.382 mmol, rendimiento: 96.40 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 360.3.

Etapa 2: El compuesto 62-a (9.5 g, 26.428 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml), y la solución se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de hidruro de litio y aluminio (52.856 ml, 52.856 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con una cantidad apropiada de tetrahidrofurano, y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron lentamente 2 ml de agua, se añadieron 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 %, seguido de 6 ml de agua. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante

15 min. Se añadió una cantidad apropiada de sulfato de sodio anhidro, y la mezcla se agitó durante 15 min y después se filtró para eliminar las sales. La torta filtrante se lavó con acetato de etilo, se concentró, se secó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:90) para dar el compuesto 62-b (2.8 g, 8447 mmol, rendimiento: 31.96 %, tiempo de retención: 1.54 min, estructura asignada arbitrariamente), ES-API $[M+H]^+$ = 332.2; y 62-sp (2.5 g, 7.53 mmol, rendimiento: 28.549 %, tiempo de retención: 1.51 min, estructura arbitrariamente asignada), ES-API $[M+H]^+$ = 332.2.

Etapa 3: El compuesto 62-b (2 g, 6,034 mmol) y NBS (2,15 g, 12,068 mmol) se mezclaron en N,N-dimetilformamida (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de que se completó la reacción, se vertieron 30 ml de acetato de etilo en la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con 15 ml de agua y 15 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-80 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto 62-c (2.2 g, 5.361 mmol, rendimiento: 88.85 %), ES-API $[M+H]^+$ = 410.1/412.1.

Etapa 4: El compuesto 62-c (2 g, 4.874 mmol), DMAP (0.06 g, 0.487 mmol), anhidrido acético (0.915 ml, 9.748 mmol) y DIPEA (1.89 g, 14.621 mmol) se mezclaron en diclorometano (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de diclorometano y se lavó secuencialmente con 150 ml de agua y 150 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto 62-d (2.2 g, 4.87 mmol, rendimiento: 100 %), ES-API $[M+H]^+$ = 452.1/454.1.

Etapa 5: El compuesto 62-d (2.2 g, 4.863 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.47 g, 9.726 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (0.16 g, 0.243 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (0.13 g, 0.486 mmol) se mezclaron en ciclohexano (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de que completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto crudo 62-e (2.38 g).

Etapa 6: El compuesto 62-e (2.38 g, 4.8 mmol) se disolvió en acetonitrilo (60 ml), y se añadió H_2O_2 (1.632 ml, 14.400 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de

acetato de etilo y una cantidad en exceso de solución de $Na_2S_2O_3$, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con 150 ml de agua y 150 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-80 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto 62-f (1.4 g, 2.989 mmol, rendimiento en dos etapas: 62 %), ES-API $[M+H]^+$ = 468.1/470.1.

Etapa 7: El compuesto 62-f (800 mg, 1.708 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio (286.67 mg, 6.832 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a acidez débil (aproximadamente pH 6) con ácido clorhídrico diluido (1 M). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-100 %) para dar el compuesto 62 g (700 mg, 1.642 mmol, rendimiento: 96.13 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 426.1, 428.1.

Etapa 8: El compuesto 62 g (700 mg, 1.642 mmol) se disolvió en tolueno (15 ml), dioxano (3 ml) y agua (3 ml). El compuesto 15-2 (1355.67 mg, 2.463 mmol), fosfato de potasio (871.22 mg, 4.105 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (160.32 mg, 0.246 mmol) se añadieron a la solución anterior, y el sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto diana 62-h (1100 mg, 1.429 mmol, rendimiento: 87.02 %) como un sólido gris. ES-API: $[M+H]^+$ = 770.3.

Etapa 9: El compuesto 62-h (1100 mg, 1.429 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml), y se añadió hidróxido de litio (85.72 mg, 3.572 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 62-

i (1000 mg, 1.323 mmol, rendimiento: 92.60 %) como un sólido aceitoso. ES-API: $[M+H]^+$ = 756.3.

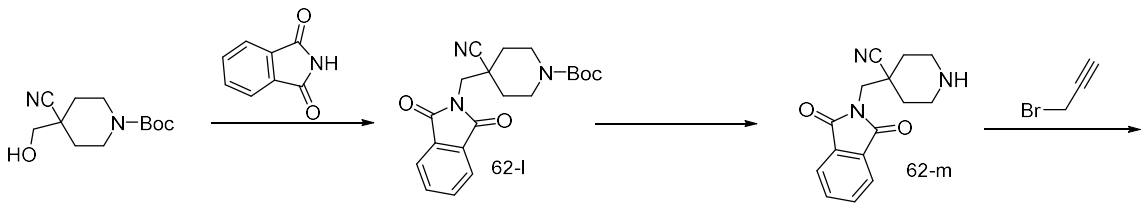
Etapa 10: El compuesto 62-i (1100 mg, 1.455 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (7811 mg, 40.745 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (983 mg, 7.276 mmol) y diisopropiletilamina (7.6 ml, 43.655 mmol) a lo solución anterior a temperatura ambiente. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico diluido (0.5 M, 20 ml × 2) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 62-j (150 mg, 0.203 mmol, rendimiento: 13.97 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 738.3.

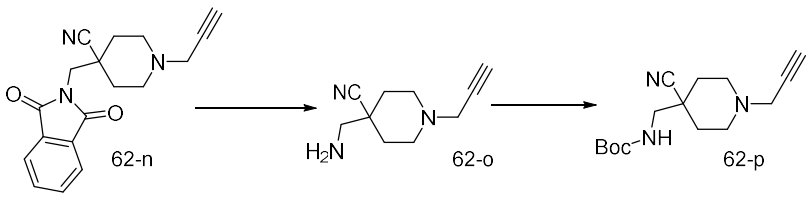
Etapa 11: El compuesto 62-j (290 mg, 0,393 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadieron trietilamina (0.164 ml, 1.179 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (238.67 mg, 0.668 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la

adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-3 %) para dar el compuesto 62-k (300 mg, 0.345 mmol, rendimiento: 87.75 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 870.1.

Etapa 12: El compuesto 62-k (50 mg, 0.057 mmol) se disolvió en metanol (0.5 ml), y se añadió ácido clorhídrico 4 M/dioxano (3 ml, 0.196 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto intermedio 62-1 (39 mg, 0.045 mmol, rendimiento: 86.68 %) como un sólido amarillo, ES-API: $[M+H]^+$ = 770.2.

Ejemplo de preparación 6. Síntesis del Intermedio 62-p





Etapa 1: Se añadieron 2H-isoindol-1,3-diona (2.02 g, 13.733 mmol), PPh3 (5.87 g, 22.472 mmol) y DIAD (4.54 g, 22.472 mmol) a una solución de 4-ciano-4-(hidroximetil)hexahidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (3.00 g, 12.4484 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. Después de que se completó la reacción, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo /éter de petróleo = 1/2) para dar el compuesto 62-l (2500 mg, 6.767 mmol, rendimiento: 54.21 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 370.1.

Etapa 2: El compuesto 62-l (2 g, 5.414 mmol) se disolvió en diclorometano (6 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (6.219 ml, 81.208 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó

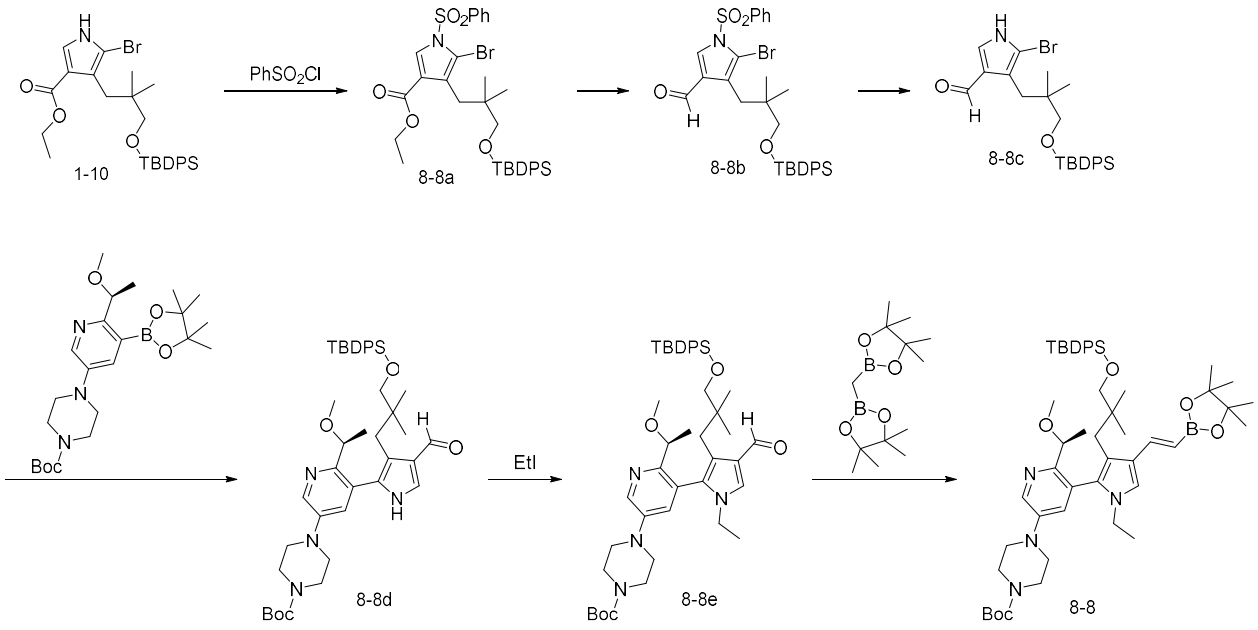
para dar el compuesto 62-m (1.45 g, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 270.1.

Etapa 3: El compuesto 62-m (1.45 g, producto crudo) se disolvió en acetonitrilo (15 ml), y se añadieron carbonato de potasio (2.31 g, 16.710 mmol) y 3-bromoprop-1-ino (0.53 g, 4.456 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 62-n (800 mg, 2.603 mmol, rendimiento: 46.73 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 308.1.

Etapa 4: El compuesto 62-n (800 mg, 2.603 mmol) se disolvió en etanol (15 ml), y se añadió una solución de metilamina /metanol al 30 % (4 g, 39.045 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 6 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el exceso de metilamina para dar el compuesto 62-o (980 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 178.1.

Etapa 5: El compuesto 62-o (980 mg, producto crudo) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1.12 ml, 5.2 mmol). La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h. Después de que se completó la reacción, se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 62-p (500 mg, 1.80 mmol, rendimiento en dos etapas: 69.3 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 278.1.

Ejemplo de preparación 7. Síntesis del Intermedio 8-8



Etapa 1: El compuesto 1-10 (5 g, 9.22 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se añadió lentamente hidruro de sodio sólido al 60 % (0.55 g, 13.82 mmol) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 0.5 h. Posteriormente, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1.25 ml, 9.77 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La reacción se inactivó con 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con 50 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-5 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-8a (6.1 g, rendimiento: 97 %) como un aceite. ES-API: $[M+H]^+$ = 682.0.

Etapa 2: Se añadió una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en n-hexano (14.65 ml, 14.65 mmol) a una solución de morfolina (1.31 g, 15.01 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió una solución del compuesto 8-8a (2.5 g, 3.66 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a la mezcla de reacción anterior, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se detuvo con 60 ml de solución de ácido clorhídrico 1 M y la

mezcla de reacción se extrajo tres veces con 60 ml de solución de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-5 % tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-8b (2 g, rendimiento: 85 %) como un aceite. ES-API: $[M+H]^+$ = 638.0.

Etapa 3: El compuesto 8-8b (2 g, 3.13 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (5 ml, 5.00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 10 ml de solución de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-8 % metanol/diclorometano) para dar el compuesto 8-8c (1.5 g, rendimiento: 96 %) como un aceite amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 498.1.

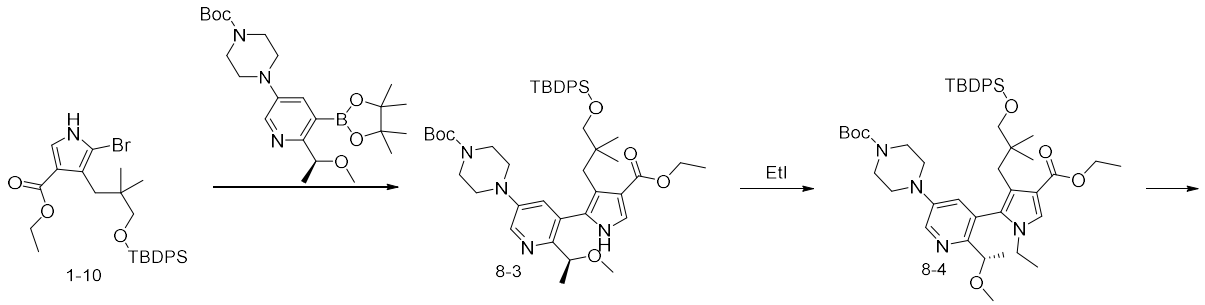
Etapa 4: Una solución del compuesto 8-8c (1.5 g, 3.01 mmol), (S)-4-(6-(1-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.02 g, 4.51 mmol, preparada haciendo referencia al método en US2021130303A1), dicloruro de [1,1'-

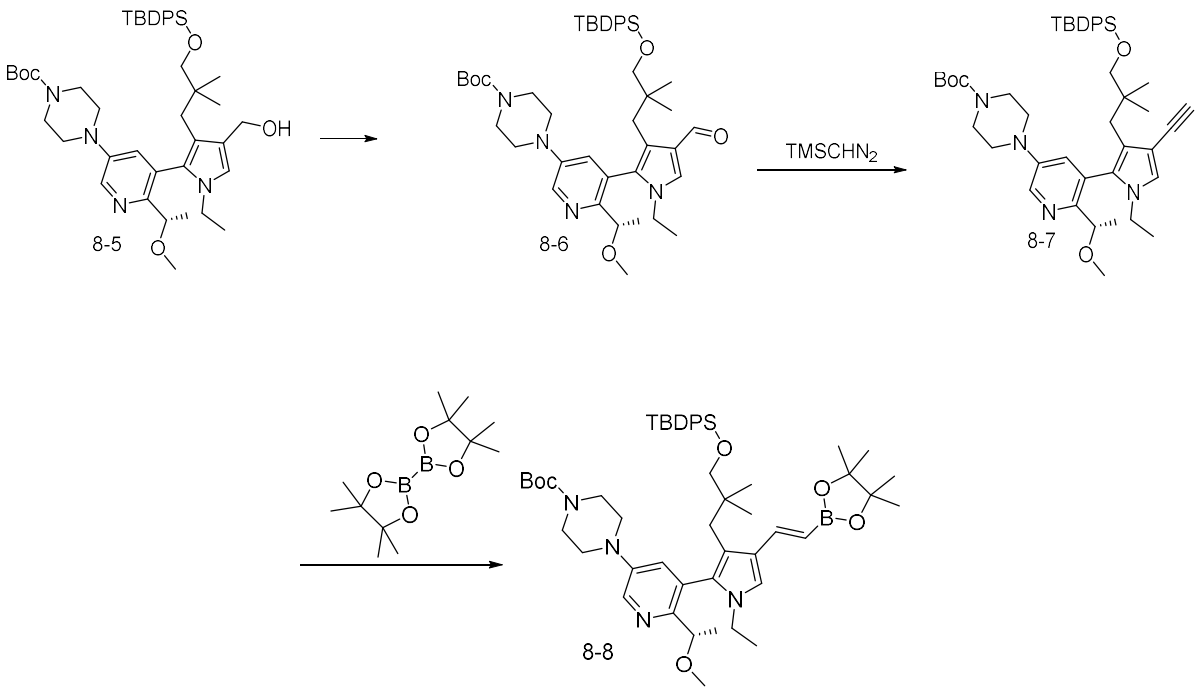
bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.44 g, 0.60 mmol) y carbonato de potasio (1.25 g, 9.03 mmol) en agua (4 ml) y dioxano (20 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con 15 ml de agua y 15 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-8 % de metanol/diclorometano) para dar el compuesto 8-8d (1800 mg, rendimiento: 81 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 739.3.

Etapa 5: El compuesto 8-8d (1.2 g, 1.62 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió lentamente hidruro de sodio sólido al 60 % (0.19 g, 4.87 mmol) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 0.5 h. Posteriormente, se añadió yodoetano (0.39 ml, 4.87 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La reacción se inactivó con 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con 20 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-2.5 % de metanol/diclorometano) para dar el compuesto 8-8e (900 mg, rendimiento: 72 %) como un aceite. ES-API: $[M+H]^+$ = 767.3.

Etapa 6: Se añadió una solución 2.5 M de n-butillitio en tetrahidrofurano (0.7 ml, 1.76 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetraetilpiperazina (250 mg, 1.76 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -60 °C, y la mezcla se agitó durante 0.5 h. Después la mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y se añadió una solución de bis[(pinacolato)boro]metano (472 mg, 1.76 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -60 °C, y se añadió una solución del compuesto 8-8e (900 mg, 1.17 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-6 % tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto intermedio 8-8 (1000 mg, rendimiento: 95.67 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 891.4.

Ejemplo de preparación 8. Síntesis del Intermedio 8-8





Etapa 1: Una solución del compuesto 1-10 (4.5 g, 8.29 mmol), 2-[(1S)-1-metoxietil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3.71 g, 8.29 mmol, preparada haciendo referencia al método en US2021130303A1), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.61 g, 0.83 mmol) y carbonato de potasio (3.44 g, 24.88 mmol) en dioxano/agua (10 ml/2 ml) se agitó a 120 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, se añadieron 30 ml de acetato de etilo, y la mezcla se lavó secuencialmente con 15 ml de agua y 15 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-60 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo)

para dar el compuesto 8-3 (4.3 g, rendimiento: 66 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 783.3.

Etapa 2: El compuesto 8-3 (4.3 g, 5.491 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente hidruro de sodio (1.10 g, 27.46 mmol), y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. Posteriormente, se añadió yodoetano (1 ml, 12.50 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-30 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-4 (4200 mg, rendimiento: 94.30 %) como un aceite amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 811.3.

Etapa 3: El compuesto 8-4 (500 mg, 0,616 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a -70 °C Posteriormente, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (3.08 ml, 3.08 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con sulfato de sodio decahidratado. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

ultrarrápida (0-50 % tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-5 (200 mg, rendimiento: 42 %) como un aceite amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 769.3.

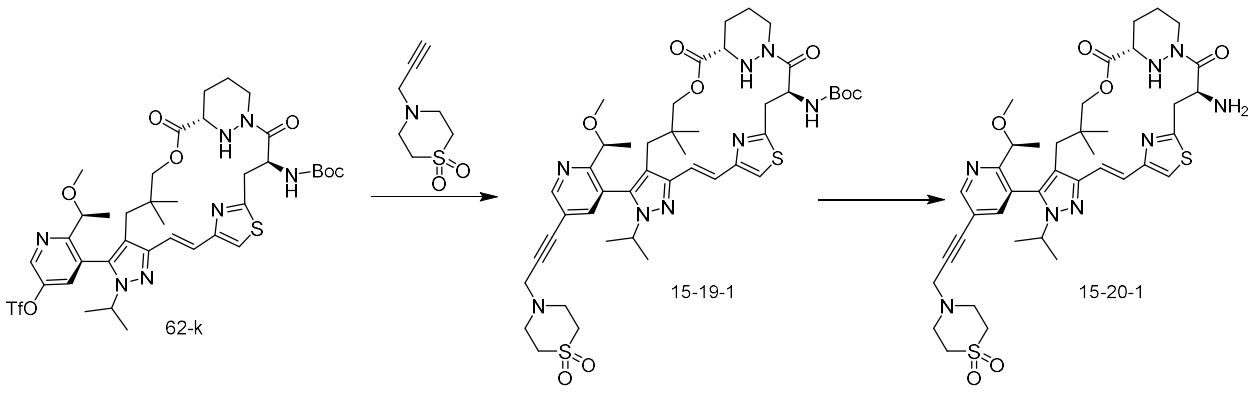
Etapa 4: Se añadió peryodinano de Dess-Martin (132 mg, 0.31 mmol) a una solución del compuesto 8-5 (200 mg, 0.260 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, se añadieron 30 ml de diclorometano, y la mezcla se lavó con 10 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-6 (200 mg, rendimiento: 100 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 767.3.

Etapa 5: Se añadió lentamente una solución de n-butillitio en tetrahidrofurano (0.28 ml, 0.70 mmol) a una solución de (trimetilsilil)diazometano (0.35 ml, 0.70 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a -70 °C, y la mezcla se agitó durante 0.5 h. A continuación, se añadió una solución del compuesto 8-6 (180 mg, 0.24 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a la solución anterior, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con 5 ml de solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de

etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-80 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-7 (120 mg, rendimiento: 67.02 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 763.4.

Etapa 6: Una solución de cloruro de cobre (I) (8 mg, 0.08 mmol), terc-butóxido de sodio (15 mg, 0.16 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)4.9-dimetilxanteno (46 mg, 0.08 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió una solución de bis(pinacolato)diboro (48 mg, 0.19 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 min. Finalmente, el compuesto 8-7 (120 mg, 0.16 mmol) y metanol (0.013 ml, 0.32 mmol) se añadieron secuencialmente, y la mezcla se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró directamente y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-60 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-8 (80 mg, rendimiento: 57 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 891.3.

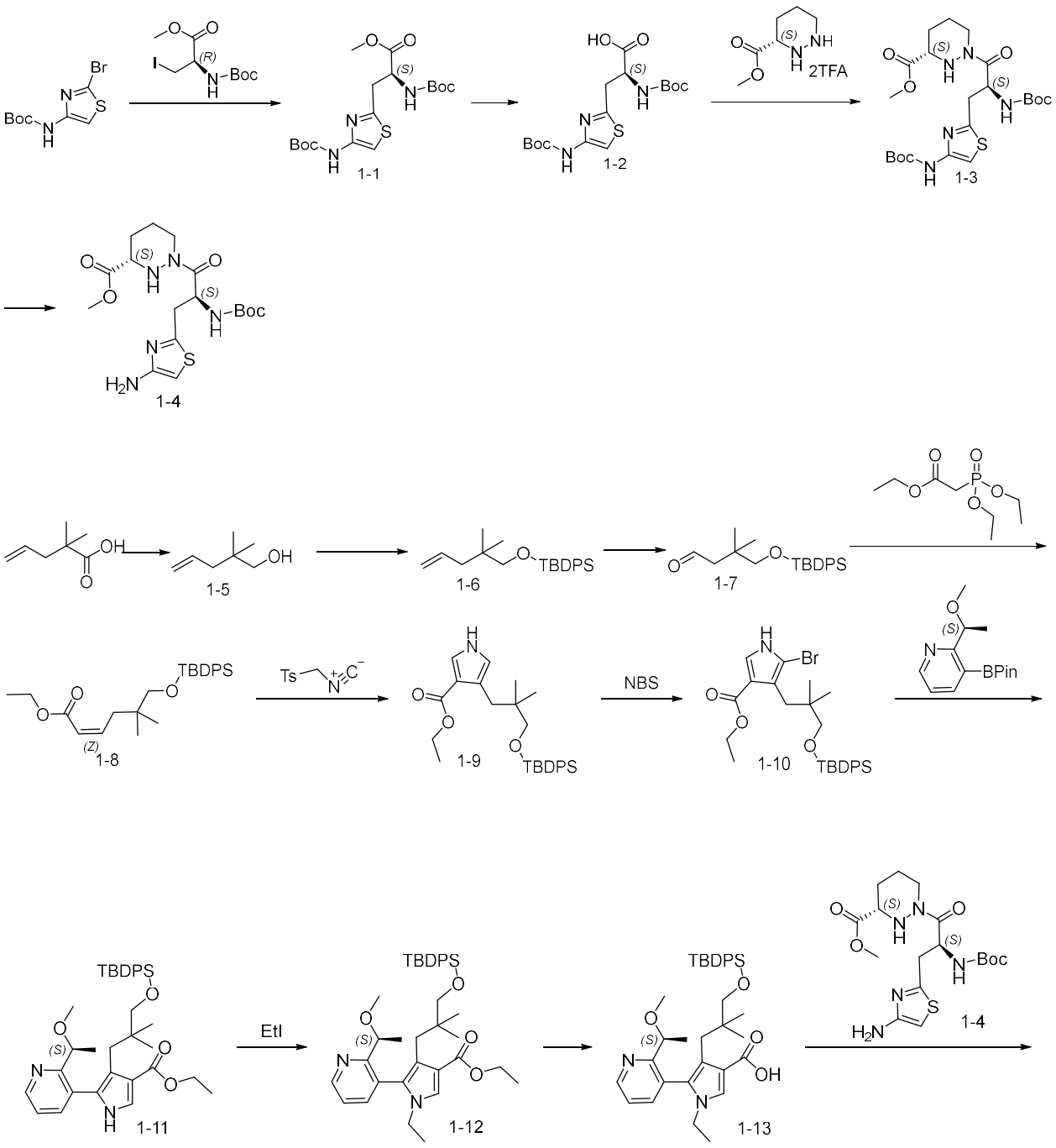
Ejemplo de preparación 9. Síntesis del Intermedio 15-20-1

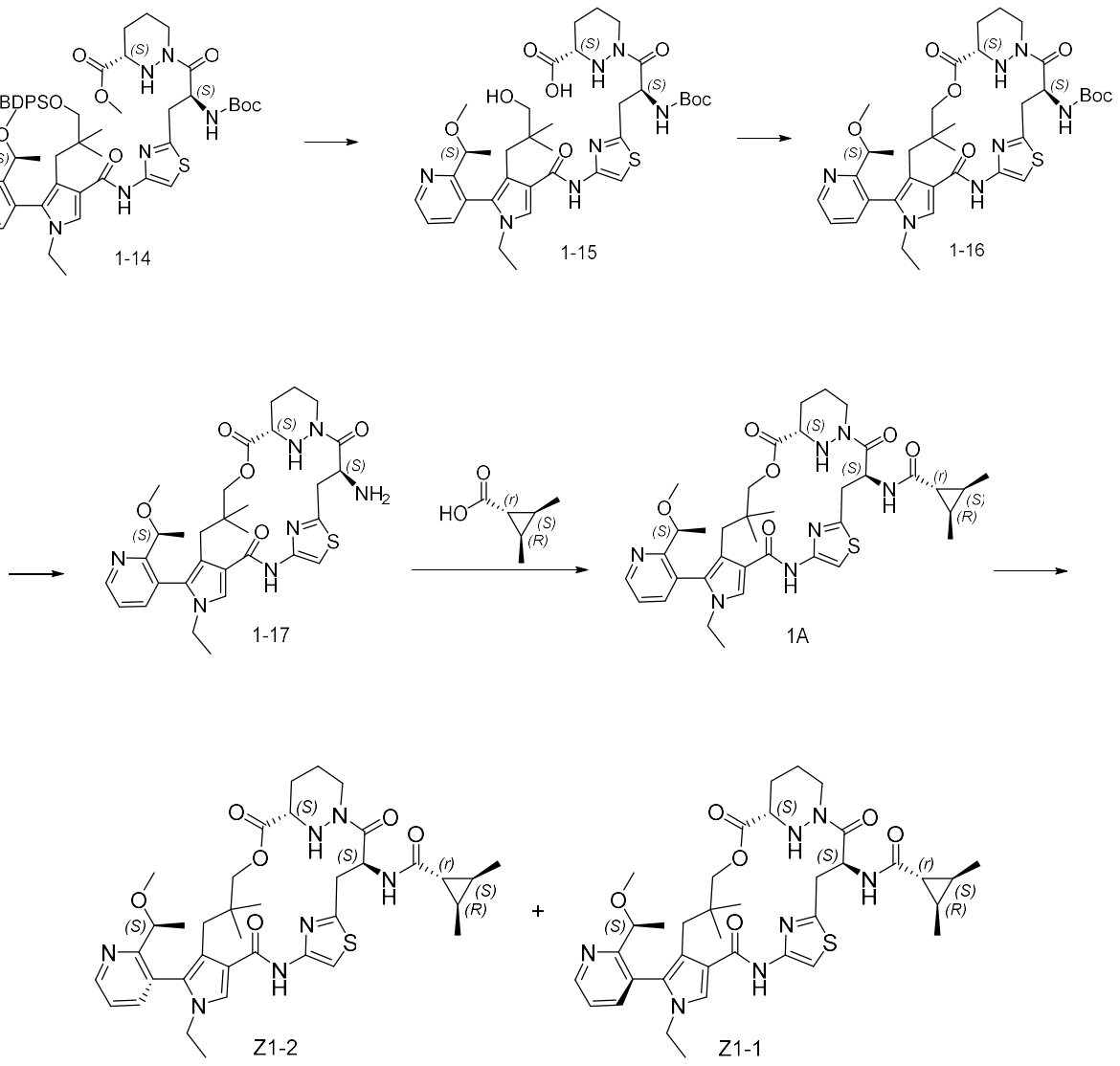


Etapa 1: Se disolvió 62-k (250 mg, 0.287 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron a la solución anterior a temperatura ambiente 1,1-dióxido de 4-(prop-2-in-1-il)tiomorfolina (149.34 mg, 0.862 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (40.34 mg, 0.057 mmol), yoduro de cobre(I) (111.43 mg, 0.862 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (111.43 mg, 0.862 mmol) y cloruro de litio (48.73 mg, 1.149 mmol). Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h bajo atmósfera de argón. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml x 2), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-3 %) para dar el intermedio 15-19-1 (150 mg, 0.168 mmol, rendimiento: 58.31 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 893.2.

Etapa 2: Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 4 ml) a una solución del compuesto 15-19-1 (150 mg, 0.168 mmol) en metanol (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, el pH del sistema de reacción se ajustó a 6-7. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo del compuesto 15-20-1 (125 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. ES-API: $[M+H]^+$ = 793.2.

Ejemplo 1. Síntesis de los Compuestos Z1-1 y Z1-2





Etapa 1: Se añadió N,N-dimetilformamida seca (50 ml) a polvo de zinc (20 g, 306 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió trimetilclorosilano (4 ml, 31.55 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante media hora. La mezcla de reacción se enfrió y se dejó reposar, y después la mayor parte de la N,N-dimetilformamida se retiró con una jeringa. Se añadió nuevamente N,N-dimetilformamida (20 ml). La mezcla se agitó durante medio

minuto y se dejó asentar, y después la mayor parte de la N,N-dimetilformamida se retiró con una jeringa. La operación se repitió tres veces. Se añadió N,N-dimetilformamida seca (50 ml) al polvo de zinc activado, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de (R)-2-((terc-butoxicarbonil) amino)-3-yodopropionato de terc-butilo (11 g, 33.42 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y la mezcla se agitó durante media hora y se dejó asentar para dar un reactivo de zinc correspondiente. La solución de reactivo de zinc resultante (60 ml) se añadió a (2-bromotiazol-4-il) carbamato de terc-butilo (3 g, 10.75 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.79 g, 1.08 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 70 °C durante 6 h. Después de que se completó la reacción, se añadieron 400 ml de acetato de etilo, y la mezcla se lavó secuencialmente con 100 ml de salmuera saturada y 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-40 % de acetato de etilo /éter de petróleo) para dar el compuesto 1-1 (3.6 g, rendimiento: 83 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 402.1.

Etapa 2: Se añadió hidróxido de litio (1.32 g, 31.38 mmol) a una solución del compuesto 1-1 (4.2 g, 10.46 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla se neutralizó a pH = 6 con una solución de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto 1-2 (3.9 g) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 388.1.

Etapa 3: Se añadieron secuencialmente bis(trifluoroacetato) de (S)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (5.62 g, 15 mmol), N-metilmorfolina (11 ml, 101 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3.86 g, 20 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.41 g, 3 mmol) a una solución del compuesto 1-2 (3.9 g, 10 mmol) en diclorometano (40 ml) bajo un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con 40 ml de solución de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-45 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-3 (4 g, rendimiento: 77 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 514.2.

Etapa 4: El compuesto 1-3 (1 g, 1.95 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml), y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3 ml, 17 mmol) y carbonato de di-terc-butilo (1 ml, 4.35 mmol). La mezcla se agitó durante 0.5 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se lavó con 10 ml de agua, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-10 % metanol/diclorometano) para dar el compuesto 1-4 (300 mg, rendimiento: 37 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 414.3.

Etapa 5: Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (40 ml, 40.000 mmol) a una solución de ácido 2,2-dimetil-4-pentenoico (5 g, 39 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) bajo un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se inactivó secuencialmente con agua (2.6 ml), solución de hidróxido de sodio al 10 % (2.6 ml), y agua (7.2 ml), y la mezcla de reacción se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto 1-5 (3.5 g, rendimiento: 78 %) como un aceite incoloro.

Etapa 6: Se añadieron imidazol (2,30 g, 33.72 mmol) y terc-butildifenilclorosilano (8 ml, 30.65 mmol) a una solución del compuesto 1-5 (3.5 g, 30.65 mmol) en diclorometano (50 ml) bajo un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 50 ml de agua. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-30 % de acetato de etilo /éter de petróleo) para dar el compuesto 1-6 (9 g, rendimiento: 83 %).

Etapa 7: El compuesto 1-6 (6.9 g, 19.57 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (30 ml) bajo un baño de hielo, y se añadieron secuencialmente osmato de potasio dihidrato (360 mg, 1 mmol), 2,6-dimetilpiridina (4,6 ml, 39 mmol) y peryodato de sodio (25 g, 117 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró, se añadieron 30 ml de agua al filtrado, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-5 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-7 (5.3 g, rendimiento: 76 %) como un aceite incoloro. ES-API: $[M+H]^+$ = 355.3.

Etapa 8: Se añadió hidruro de sodio (0.78 g, 19.44 mmol) a una solución de fosforilacetato de trietilo (4.36 g, 19.43 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 0.5 h. Posteriormente, se añadió una solución del compuesto 1-7 (5.3 g, 14.95 mmol) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción, se inactivó con 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-15 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-8 (4.8 g, rendimiento: 76 %) como un aceite. ES-API: $[M+Na]^+$ = 447.2.

Etapa 9: Se añadió una solución de terc-butóxido potásico en tetrahidrofurano (8 ml, 8 mmol) a una solución del compuesto 1-8 (1.14 g, 2.69 mmol) e isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (0.68 g, 3.49 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-20 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-9 (960 mg, rendimiento: 77 %) como un aceite. ES-API: $[M+H]^+$ = 464.2.

Etapa 10: Se añadió N-bromosuccinimida (154 mg, 0.86 mmol) a una solución del compuesto 1-9 (400 ml, 0.86 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se vertieron 20 ml de acetato de etilo en la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó con 10 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-20 % tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-10 (350 mg, rendimiento: 75 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 542.2, 544.2.

Etapa 11: Una mezcla del compuesto 1-10 (2 g, 3.69 mmol), (S)-2-(1-metoxietil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0.97 g, 3.69 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.27 g, 0.37 mmol) y carbonato de potasio (1.53 g, 11.09 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se agitó a 120 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó

secuencialmente con 10 ml de salmuera saturada y 10 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-100 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-11 (1.1 g, rendimiento: 50 %) como un aceite transparente. ES-API: $[M+H]^+$ = 599.3.

Etapa 12: El compuesto 1-11 (1.1 g, 1.84 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) bajo un baño de hielo, y se añadió hidruro de sodio (0.37 g, 9.18 mmol). La mezcla se agitó durante 0.5 h. Posteriormente, se añadió yodoetano (570 mg, 3.67 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-30 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-12 (1 g, rendimiento: 87 %) como un aceite. ES-API: $[M+H]^+$ = 627.4.

Etapa 13: El compuesto 1-12 (200 mg, 0.32 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y agua (0.6 ml), y se añadió hidróxido de potasio (300 mg, 5.4 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante la noche.

Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, se neutralizó a pH 6 con una solución de ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-70 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-13 (150 mg, rendimiento: 79 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 599.3.

Etapa 14: El compuesto 1-13 (210 mg, 0.35 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) bajo un baño de hielo, y se añadieron cloruro de oxalilo (59 µl, 0.70 mmol) y una gota de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se redisolvió en 5 ml de diclorometano, y se añadió piridina (0.5 ml), seguido de la adición del compuesto 1-4 (174 mg, 0.42 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano = 0-5 %) para dar el compuesto 1-14 (220 mg, rendimiento: 63 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 994.2.

Etapa 15: El compuesto 1-14 (210 mg, 0.211 mmol) se disolvió en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (2 ml, 2 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla

de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-10 % de metanol/diclorometano) para dar el compuesto 1-15 (150 mg, rendimiento: 96 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 742.1.

Etapa 16: Una solución del compuesto 1-15 (200 mg, 0.27 mmol) en dicloroetano (30 ml) se añadió lentamente gota a gota a una solución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (556 mg, 2.70 mmol), piridina (3.43 g, 27 mmol) y 4-metilbencenosulfonato (677 mg, 2.70 mmol) en dicloroetano (30 ml) a 95 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con 30 ml de ácido clorhídrico 1 M, y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-100 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 1-16 (80 mg, rendimiento: 41 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 724.2.

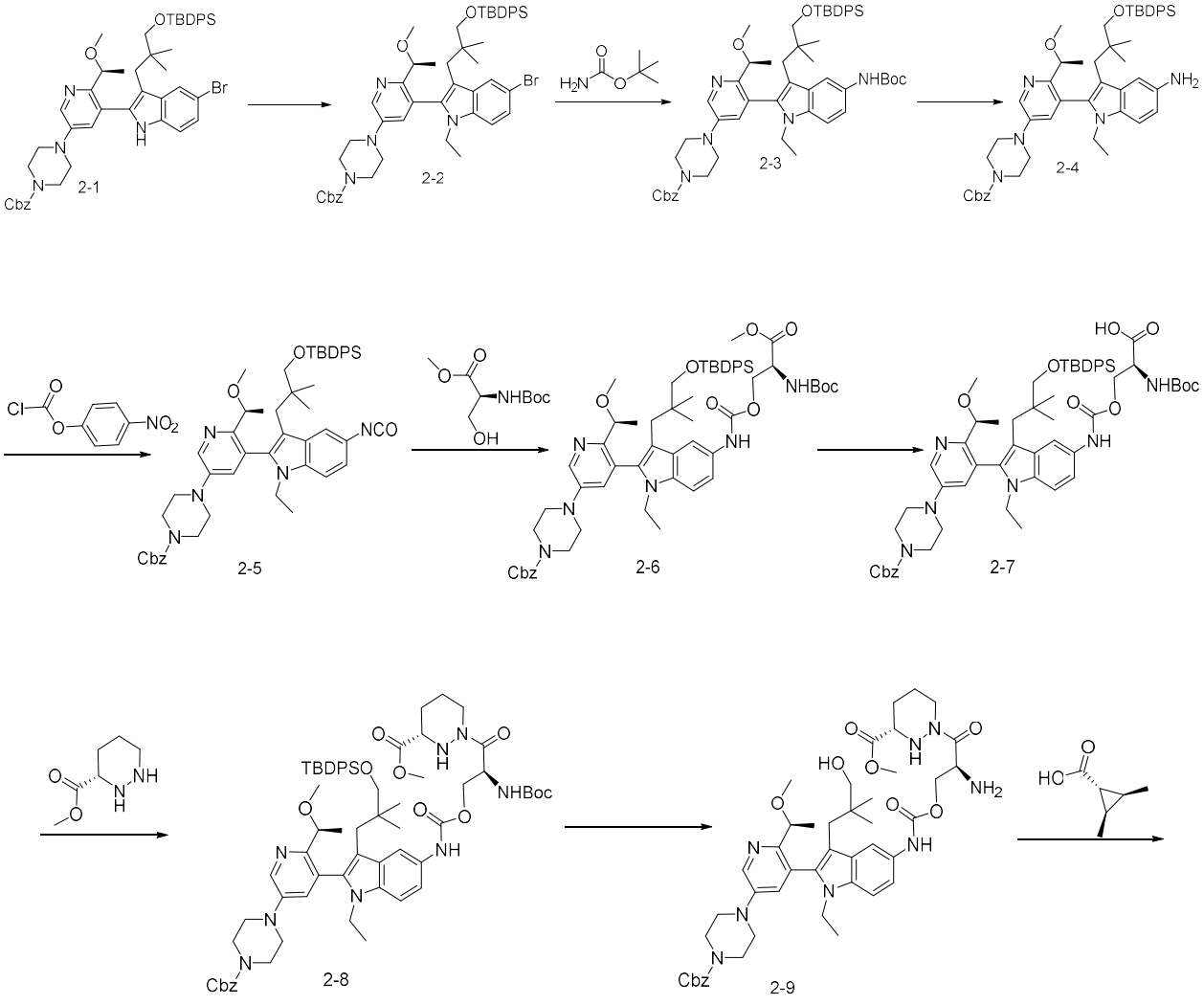
Etapa 17: El compuesto 1-16 (70 mg, 0.1 mmol) se disolvió en metanol (0.2 ml), y se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 1-17 (60 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 624.0.

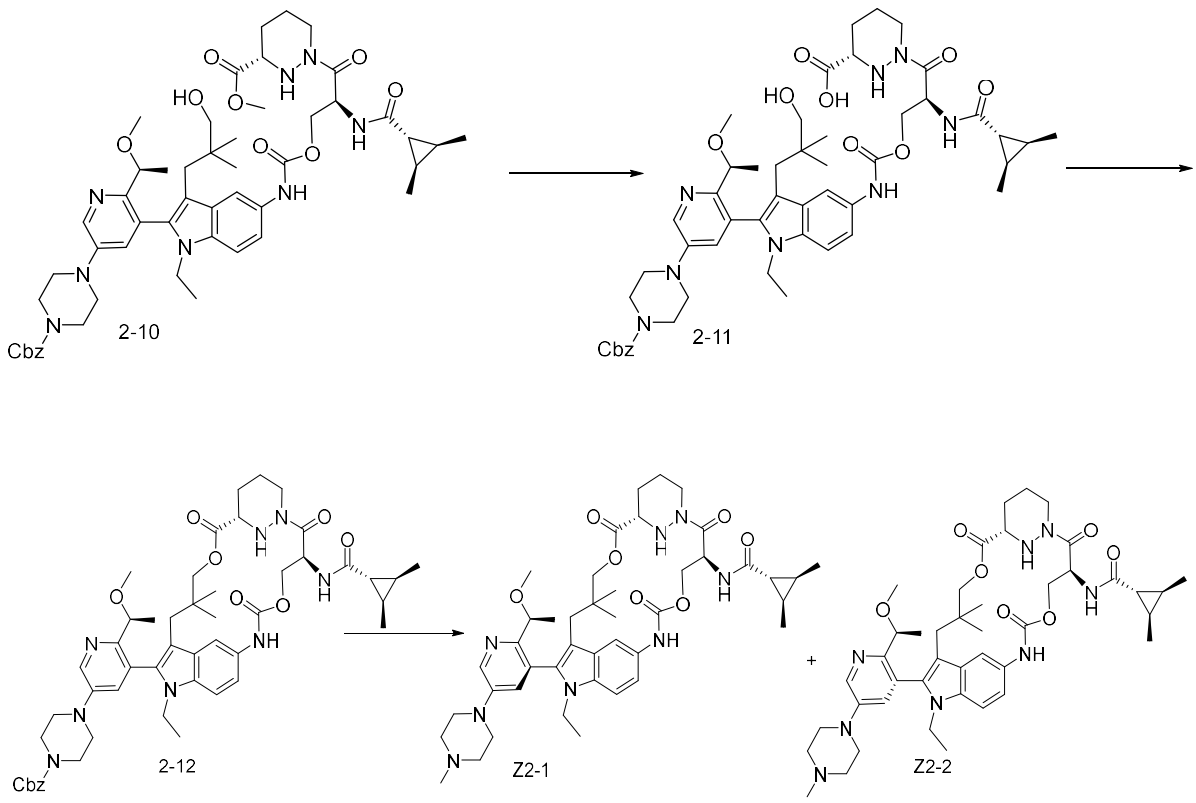
Etapa 18: Se añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (0.124 mg, 0.96 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (73 mg, 0.19 mmol) a una solución de ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (11 mg, 0.1 mmol) y el compuesto 1-17 (60 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h Después de que se completó la reacción, la mezcla se lavó con 2 ml de agua y se concentró para dar el compuesto crudo 1A. El compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (1r,2R,3S)-N-((8^{3}S,6S,Z)-(S$_{a}$)-1^{1}-etil-1^{5}-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-12,12-dimetil-2,7,9-trioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-3-aza-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamids (Z1-2, 1.73 mg, rendimiento: 2.5 %, pureza: 98 %, tiempo de retención = 6.68 min).

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (1r,2R,3S)-N-((8^{3}S,6S,Z)-(R$_{a}$)-1^{1}-etil-1^{5}-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-12,12-dimetil-2,7,9-trioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},86-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-3-aza-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-6-il)-2,3-

dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z1-1, 3,73 mg, rendimiento: 5.4 %, pureza: 98 %, tiempo de retención = 6.93 min).

Ejemplo 2. Síntesis de los Compuestos Z2-1 y Z2-2





Etapa 1: Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (18.64 g, 57.210 mmol) y yodoetano (8.92 g, 57.210 mmol) a una solución del compuesto 2-1 (5 g, 5.721 mmol, consulte el Intermedio 5 en WO2022060836A1 para el método de preparación) en N,N-dimetilformamida (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se filtró para eliminar las sustancias insolubles y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con 100 ml de acetato de etilo, y después se lavó con agua (200 ml) y salmuera saturada (50 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 2-2 (4.450 g, rendimiento: 86 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 901.3.

Etapa 2: El compuesto 2-2 (4450 mg, 4.933 mmol), carbamato de terc-butilo (1155.84 mg, 9.866 mmol), carbonato de cesio (4018 mg, 12.333 mmol), acetato de paladio (111 mg, 0.493 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (470 mg, 0.987 mmol) se disolvieron en dioxano (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C bajo un baño de aceite y se agitó durante la noche. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-70 %) para dar el compuesto 2-3 (2.915 g, rendimiento: 63 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 938.5.

Etapa 3: Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (6.0 ml) a una solución del compuesto 2-3 (1.85 g, 1.972 mmol) en diclorometano (20 ml) bajo un baño de agua helada. Después de que completó la adición gota a gota, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después

de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en diclorometano (20 ml), y se añadió una solución de amoníaco-metanol para ajustar el pH de la solución a aproximadamente 8.0. Después la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (metanol: diclorometano = 0-10 %) para dar el compuesto 2-4 (1.85 g, rendimiento: 100 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 838.4.

Etapa 4: Se añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (2.18 ml, 12.527 mmol) y cloroformiato de p-nitrofenilo (631 mg, 3.132 mmol) a una solución del compuesto 2-4 (1750 mg, 2.088 mmol) en diclorometano (25 ml) bajo un baño de agua helada, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que el material de partida se consumió completamente y la reacción se completó como se detectó por LCMS, se añadieron secuencialmente (terc-butoxicarbonil)-D-serinato de metilo (1831 mg, 8.350 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.46 ml, 8.352 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada (20 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (metanol/diclorometano = 0-7 %) para dar el compuesto 2-6 (1550 mg, rendimiento: 69 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 1083.5.

Etapa 5: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (78 mg, 1.869 mmol) a una solución del compuesto 2-6 (1350 mg, 1.246 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (3 ml) bajo un baño de agua helada, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se ajustó a aproximadamente pH 6.0 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 0-5 %) para dar el compuesto 2-7 (900 mg, rendimiento: 68 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 1069.5.

Etapa 6: Se añadieron secuencialmente (R)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (557 mg, 1.496 mmol), N-metilmorfolina (1.11 ml, 10.099 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (387 mg, 2.020 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol

(40 mg, 0.299 mmol) a una solución del compuesto 2-7 (800 mg, 0.748 mmol) en diclorometano (10 ml) bajo un baño de agua helada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, se añadieron 30 ml de agua a la mezcla de reacción para inactivar la reacción, y la mezcla resultante se extrajo entonces con diclorometano (15 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 0-40 %) para dar el compuesto 2-8 (407 mg, rendimiento: 46 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 1195.6.

Etapa 7: Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (5.0 ml) a una solución del compuesto 2-8 (150 mg, 0.125 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo 2-9 (107 mg, rendimiento: 99 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 857.3.

Etapa 8: Se añadieron secuencialmente ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (17 mg, 0.150 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.13 ml, 0.750 mmol) y hexafluorofosfato de

O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (71 mg, 0.188 mmol) a una solución del compuesto 2-9 (107 mg, 0.125 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) bajo un baño de agua helada. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, y después se lavó con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 0-80 %) para dar el compuesto 2-10 (109 mg, rendimiento: 92 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 953.3.

Etapa 9: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (5.4 mg, 0.129 mmol) a una solución del compuesto 2-10 (82 mg, 0.086 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) bajo un baño de agua helada, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se ajustó a aproximadamente pH 6.0 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 4). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró

y se concentró para dar el compuesto crudo 2-11 (91 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 939.4.

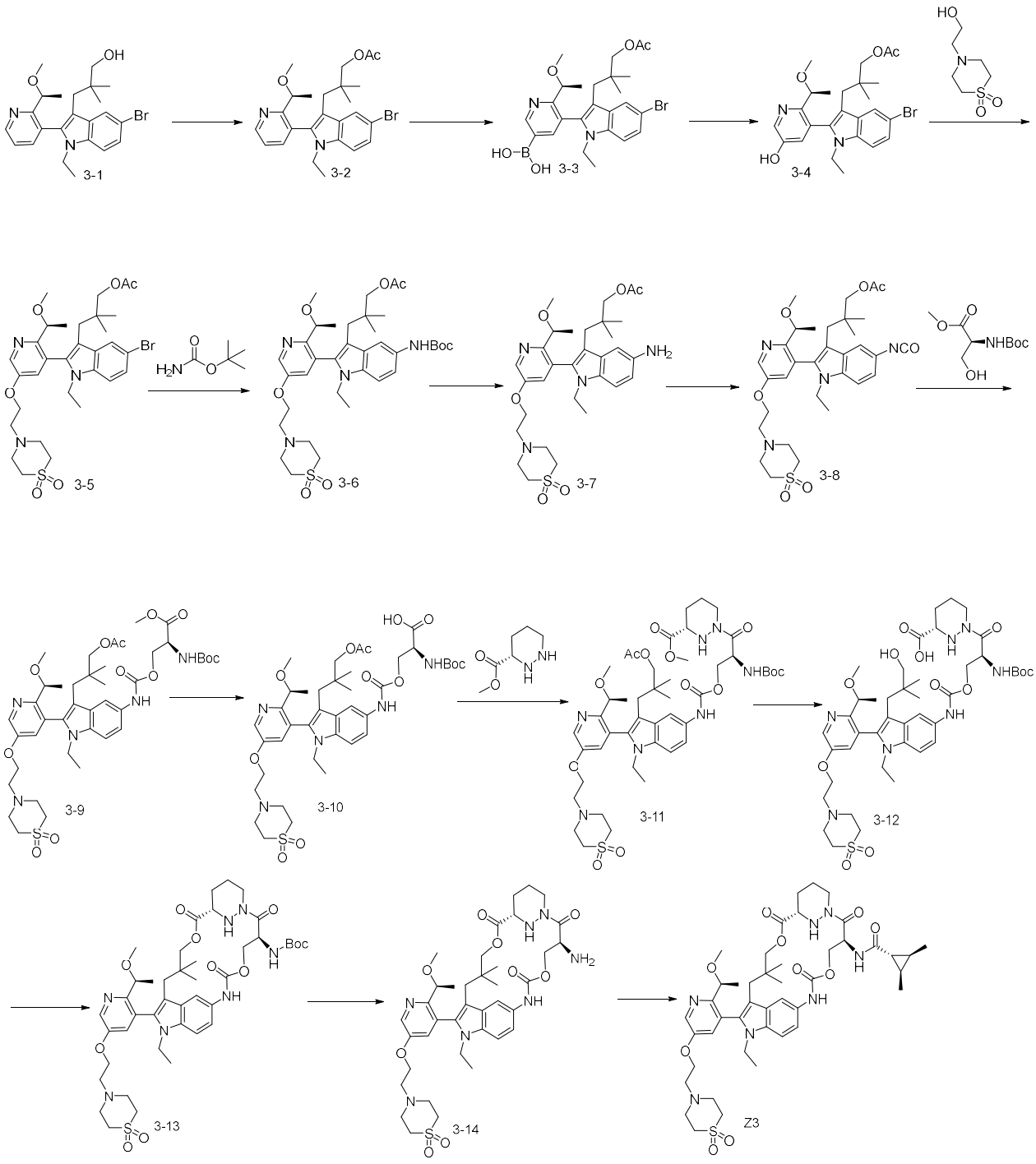
Etapa 10: Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (518 mg, 2.702 mmol) a una solución del compuesto 2-11 (91 mg, 0.096 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.5, 2.895 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (65 mg, 0.482 mmol) en diclorometano (8 ml) bajo un baño de agua helada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de que se completó la reacción, como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico diluido (10 ml × 2, 0.5 N) y salmuera saturada (15 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 0-60 %) para dar el compuesto 2-12 (15 mg, rendimiento: 17 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 921.5.

Etapa 11: El compuesto 2-12 (15 mg, 0.016 mmol) y paraformaldehído (7.33 mg, 0.081 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml), y se añadió hidróxido de paladio (15 mg, 0.107 mmol) a la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se filtró

a través de celite para eliminar las sustancias insolubles. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de ácido fórmico) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como: (1r,2R,3S)-N-((7^{3}S,9S)-1^1-etil-1^2-(2-((S)-1-metoxietil)-(R_a)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-6,8-12-trioxo-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-hexahidro-1^{1}H-5,11-dioxa-13-aza-1(3,5)-indola-7(3,1)-piridazinaciclotridecafan-9-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z2-1, 1.05 mg, rendimiento: 8 %, tiempo de retención = 1.73 min), formiato, ES-API $[M+H]^+$ = 801.3.

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como: (1r,2R,3S)-N-((7^{3}S,9S)-11-etil-12-(2-((S)-1-metoxietil)-(Sa)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-3,3-dimetil-6,8-12-trioxo-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-hexahidro-11H-5,11-dioxa-13-aza-1(3,5)-indola-7(3,1)-piridazinaciclotridecafan-9-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z2-2, 1.05 mg, rendimiento: 8 %, tiempo de retención = 1.75 min), formiato, ES-API $[M+H]^+$ = 801.3.

Ejemplo 3. Síntesis del Compuesto Z3



Etapa 1: Se añadieron anhídrido acético (1.05 ml, 11.226 mmol), trietilamina (2.34 ml, 16.839 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (137 mg, 1.123 mmol) a una solución del compuesto 3-1 (5 g,

11.226 mmol) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. Se añadieron 50 ml de diclorometano al residuo, y después la mezcla se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-100 %) para dar el compuesto 3-2 (4.922 g, rendimiento: 90 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 487.1.

Etapa 2: El compuesto 3-2 (4922 mg, 10.098 mmol), bis(pinacolato)diboro (3846.3 mg, 15.146 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (203.48 mg, 0.303 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (406.53 mg, 1.515 mmol) se disolvieron en ciclohexano (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C bajo un baño de aceite y se agitó durante la noche. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo 3-3 (5.364 g, rendimiento: 99 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 531.2.

Etapa 3: Se añadió peróxido de hidrógeno (3.5 ml, 30.291 mmol) a una solución del compuesto 3-3 (5.364 g, 10.097 mmol) en acetonitrilo (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. Se añadieron 50 ml de diclorometano al residuo, y después la mezcla se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-50 %) para dar el compuesto 3-4 (3.7 g, rendimiento: 73 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 503.2.

Etapa 4: Se añadieron secuencialmente 1,1-dióxido de 4-(2-hidroxietil)tiomorfolina (2332 mg, 2.687 mmol), trifenilfosfina (3413.56 mg, 13.014 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (3.2 ml, 16.268 mmol) a una solución del compuesto 3-4 (3276 mg, 6.507 mmol) en diclorometano (10 ml) bajo un baño de agua helada. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el

disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-25 %) para dar el compuesto 3-5 (4.461 g, rendimiento: 99 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 664.2.

Etapa 5: El compuesto 3-5 (4400 mg, 6.620 mmol), carbamato de terc-butilo (1151 mg, 13.240 mmol), carbonato de cesio (5392 mg, 16.550 mmol), acetato de paladio (149 mg, 0.662 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (631 mg, 1.324 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C bajo un baño de aceite y se agitó durante 3 h. Después de que se completó la reacción, como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (metanol/diclorometano = 0-2.5 %) para dar el compuesto 3-6 (453 mg, rendimiento: 10 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 701.3.

Etapa 6: Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (3.0 ml) a una solución del compuesto 3-6 (453 mg, 0.646 mmol) en diclorometano (3 ml) bajo un baño de hielo/agua, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se

concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), y la solución se extrajo con diclorometano (15 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (15 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto crudo 3-7 (296 mg, rendimiento: 76 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 601.3.

Etapa 7: Se añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (0.34 ml, 1.971 mmol) y cloroformiato de p-nitrofenilo (149 mg, 0.739 mmol) a una solución del compuesto 3-7 (149 mg, 0.739 mmol) en diclorometano (15 ml) bajo un baño de agua helada, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que el material de partida se consumió completamente y la reacción se completó como se detectó por LCMS, se añadieron secuencialmente (terc-butoxicarbonil)-D-serinato de metilo (431 mg, 1.966 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.34 ml, 1.964 mmol) a la mezcla de reacción bajo un baño de agua helada, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada (15 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (metanol/diclorometano = 0-2 %) para dar el compuesto 3-9 (178 mg, rendimiento: 43 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 846.3.

Etapa 8: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (8.8 mg, 0.210 mmol) a una solución del compuesto 3-9 (178 mg, 0.210 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) bajo un baño de agua helada, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se ajustó a aproximadamente pH 6.0 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto crudo 3-10 (102 mg, rendimiento: 58 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 832.3.

Etapa 9: Se añadieron secuencialmente (R)-hexahidropiridazina-3-carboxilato de metilo (91 mg, 0.245 mmol), N-metilmorfolina (0.19 ml, 1.716 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (59 mg, 0.306 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (8.3 mg, 0.061 mmol) a una solución del compuesto 3-10 (102 mg, 0.123 mmol) en diclorometano (10 ml) bajo un baño de agua helada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completó la reacción como se detectó por

LCMS, se añadieron 15 ml de agua a la mezcla de reacción para inactivar la reacción, y la mezcla resultante se extrajo después con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (metanol:diclorometano = 0-3 %) para dar el compuesto 3-11 (69 mg, rendimiento: 59 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 958.3.

Etapa 10: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (12 mg, 0.288 mmol) a una solución del compuesto 3-11 (69 mg, 0.072 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) bajo un baño de agua helada, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se ajustó a aproximadamente pH 6.0 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 4). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto crudo 3-12 (64 mg, rendimiento: 99 % g). ES-API: $[M+H]^+$ = 902.3.

Etapa 11: Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (380.8 mg, 1.987 mmol) a una solución del

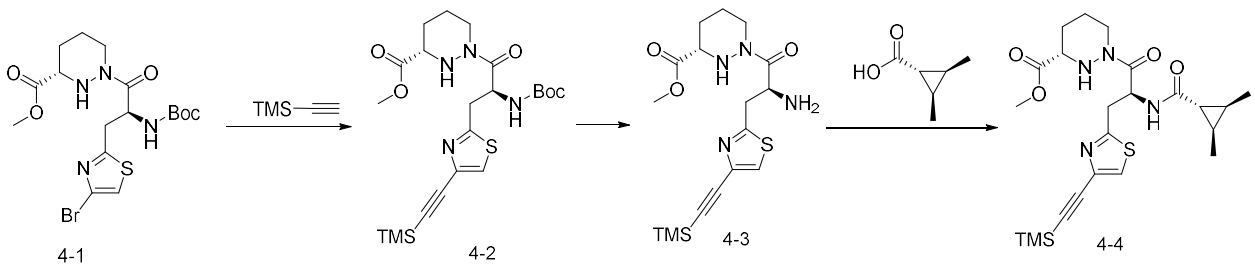
compuesto 3-12 (64 mg, 0.071 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.37, 2.128 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (48 mg, 0.355 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo un baño de hielo-agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se completó la reacción, según se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico diluido (10 ml × 2, 1.0 N) y salmuera saturada (15 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 0-95 %) para dar el compuesto 3-13 (28 mg, rendimiento: 45 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 884.3.

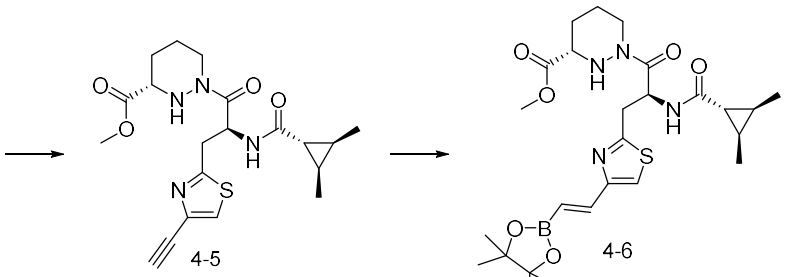
Etapa 12: Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (1.5 ml) a una solución del compuesto 3-13 (28 mg, 0.032 mmol) en metanol (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo 3-14 (24 mg, rendimiento: 97 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 784.3.

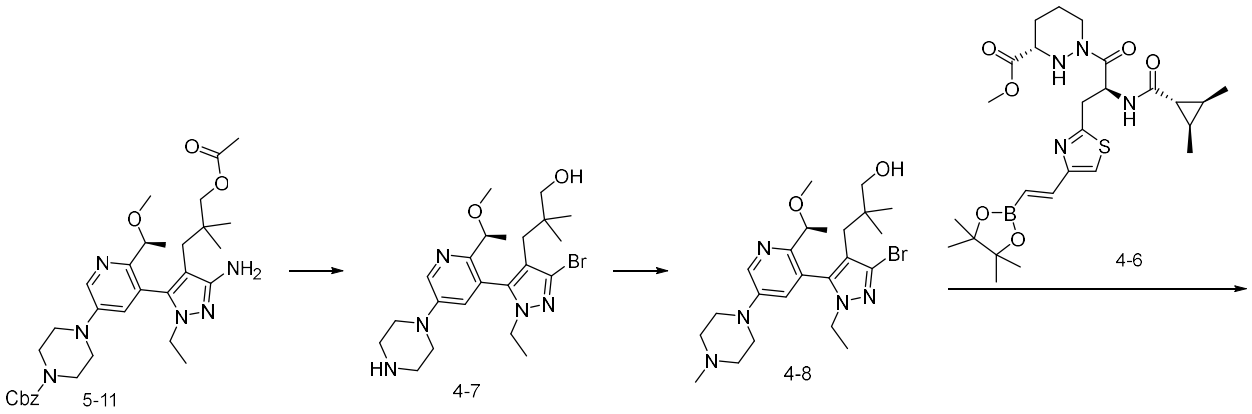
Etapa 13: Se añadieron secuencialmente ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (4 mg, 0.037 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.03 ml, 0.184 mmol) y hexafluorofosfato de

O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (17 mg, 0.046 mmol) a una solución del compuesto 3-14 (24 mg, 0.031 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) bajo un baño de agua helada. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, y después se lavó con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de ácido fórmico) para dar (1r,2R,3S)-N-((7^{3}S,9S)-12-(5-(2-(1,1-dioxidomorfolinil)etoxi)-2-(((S)-1-metoxetil)piridin-3-il)-1^1-etil-3,3-dimetil-6,8-12-trioxi-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-hexahidro-11H-5,11-dioxa-13-aza-1(3,5)-indola-7(3,1)-piridazinaciclotridecafano-9-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z3, 1.11 mg, rendimiento: 4 %), formiato. ES-API: $[M+H]^+$ = 880.3.

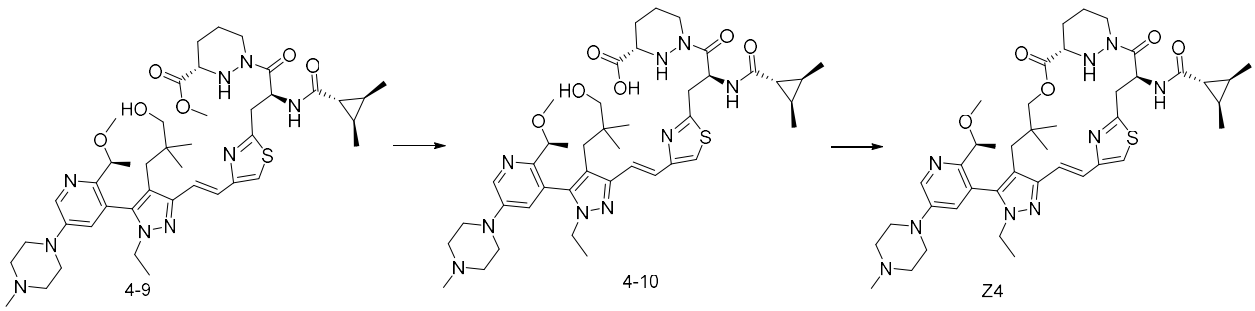
Ejemplo 4. Síntesis de los compuestos Z4, Z4-1 y Z4-2

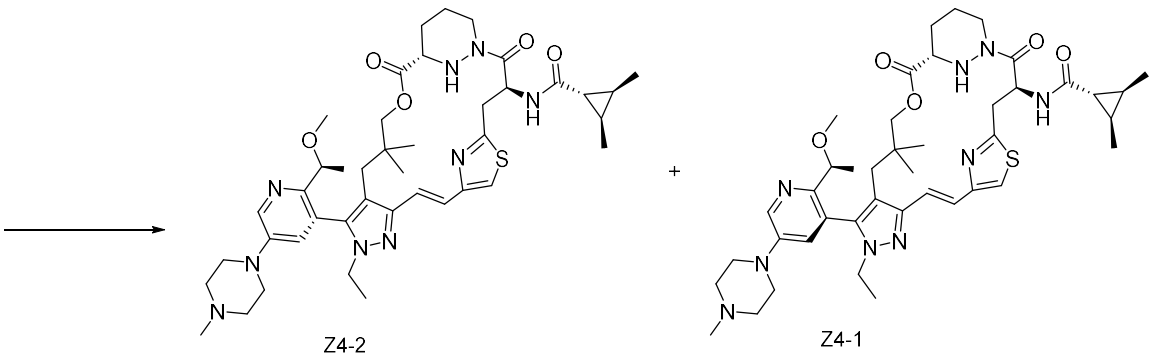






5





Etapa 1: Una solución del compuesto intermedio 4-1 (1 g, 2.095 mmol), yoduro de cobre (I) (0.04 g, 0.21 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.15 g, 0.21 mmol), trietilamina (2.91 ml, 21 mmol) y trimetilsililalquino (0.89 ml, 6.28 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 1.5 h en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió más trimetilsilil alquino (0.89 ml, 6.28 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se sometió a reacción bajo irradiación de microondas durante 1.5 h. La mezcla de reacción se vertió en 60 ml de acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó secuencialmente con 30 ml de agua y 30 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida para dar el compuesto 4-2 (600 mg, rendimiento: 60 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 495.3.

Etapa 2: Se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (5 ml, 20 mmol) a una solución del compuesto 4-2 (500 mg, 1.01 mmol) en metanol (1 ml) bajo un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 4-3 (400 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 395.2.

Etapa 3: Se añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (1.57 g, 12 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (925 mg, 2.43 mmol) a una solución de ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (167 mg, 1.46 mmol) y el compuesto 4-3 (480 mg, 1.22 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse la reacción, se lavó con 2 ml de agua y 2 ml de salmuera y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0-70 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto 4-4 (450 mg, rendimiento: 75 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 491.2.

Etapa 4: Se añadió carbonato de potasio (350 mg, 2.53 mmol) al compuesto 4-4 (400 mg, 0.82 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se disolvió en 20 ml de diclorometano, se lavó con 5 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo /éter de petróleo) para dar el compuesto 4-5 (260 mg, rendimiento: 68 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 419.2.

Etapa 5: Una mezcla de cloruro de cobre(I) (4 mg, 0.04 mmol), terc-butóxido de sodio (8 mg, 0.08 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (22 mg, 0.04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante media hora bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió una solución de bis(pinacolato)diboro (116 mg, 0.46 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Finalmente, se añadieron el compuesto 4-5 (160 mg, 0.38 mmol) y metanol (31 µl, 0.77 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-60 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 4-6 (140 mg, rendimiento: 67 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 547.3

Etapa 6: Una solución de nitrito de sodio (700 mg, 10 mmol) en agua (10 ml) y una solución de bromuro de cobre(I) (1.5 g, 10 mmol) en ácido bromhídrico (20 ml) se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto 5-11 (700 mg, 1.18 mmol) en ácido

bromhídrico (20 ml) bajo un baño de hielo, y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó a pH 8 con una solución de hidróxido de sodio 1 M, se filtró, se extrajo con 30 ml de diclorometano y se concentró para dar el compuesto 4-7 (600 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 480.3, 482.2.

Etapa 7: El compuesto 4-7 (600 mg, 1.25 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se añadieron una solución acuosa de formaldehído (0.2 ml, 2.69 mmol) y ácido acético (0.07 ml, 1.25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (790 mg, 3.75 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. La reacción se inactivó con 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-20 % de metanol (1 % amina) /diclorometano) para dar el compuesto 4-8 l (220 mg, rendimiento: 36 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 494.1, 496.1.

Etapa 8: Una solución mixta del compuesto 4-8 (120 mg, 0.24 mmol), compuesto 4-6 (133 mg, 0.24 mmol), Pd(dppf)Cl2 (18 mg, 0.02 mmol) y fosfato de potasio (155 mg, 0.73 mmol) en dioxano (2 ml), tolueno

(0.5 ml) y agua (0.5 ml) se agitó bajo irradiación de microondas a 90 °C durante 0.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se vertieron 30 ml de acetato de etilo en la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con 15 ml de agua y 15 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-10 % de metanol (1 % amina) /diclorometano) para dar el compuesto 4-9 (64 mg, rendimiento: 32 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 834.1.

Etapa 9: Se añadió hidróxido de litio (13 mg, 0.31 mmol) a una solución del compuesto 4-9 (64 mg, 0.08 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (0.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M, después se ajustó a pH 8 con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con 20 ml de diclorometano, se secó, y se concentró para dar el compuesto 4-10 (60 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 820.1.

Etapa 10: Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (842 mg, 4.39 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (158 mg, 1.17 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (662 mg, 5.12 mmol) a una solución del compuesto 4-10 (120 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (30 ml), y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se lavó con 10 ml de agua, se secó y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{1}-etil-15-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il))piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-11H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z4, 36.5 mg, rendimiento: 31 %, pureza: 98 %). ES-API: $[M+H]^{+}$ = 802.2.

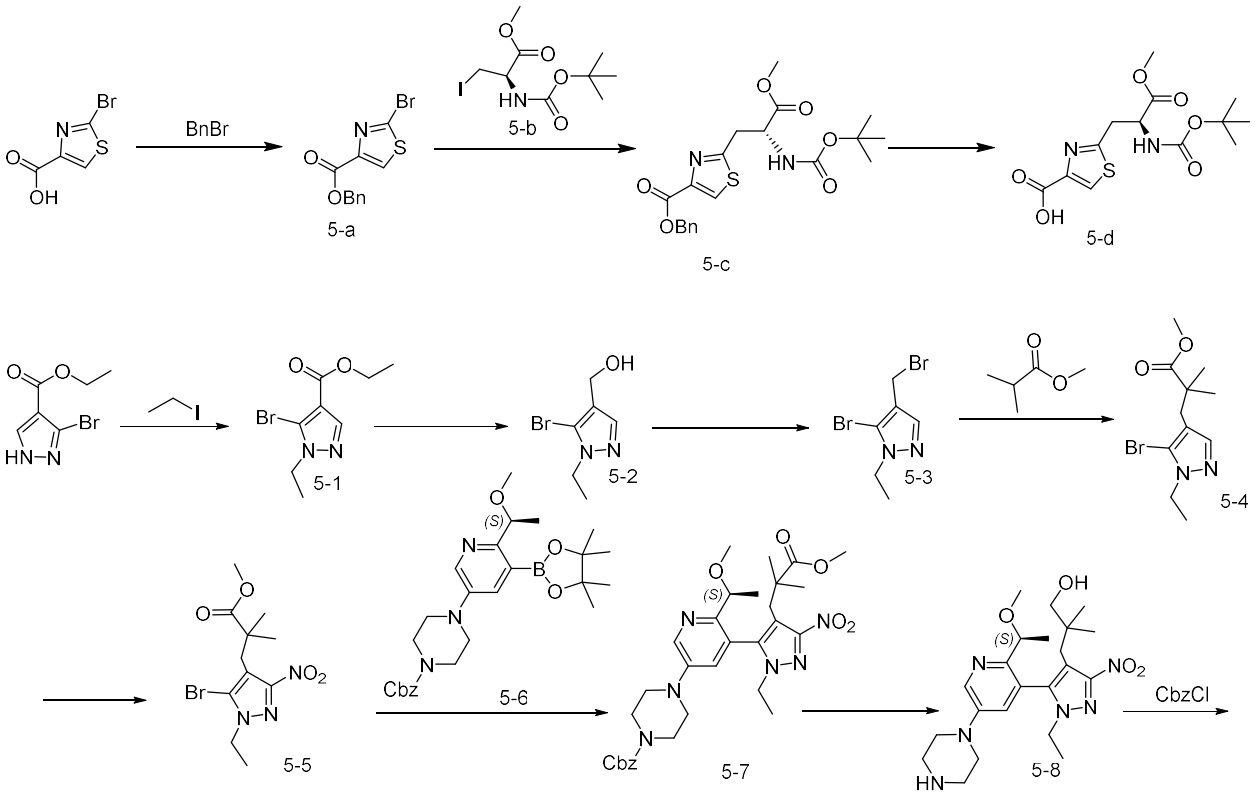
Etapa 11: El compuesto Z4 (35 mg) se sometió a resolución quiral (tipo de columna: Chiralpak IB: 10 µm, 20 × 250 mm, fase móvil: n-hexano:isopropanol:dietilamina = 70:30:0.2, velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura de columna: temperatura ambiente) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(Sa)-1^{1}-etil-1^{5}-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il))piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-11H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z4-2, 12.5 mg, rendimiento: 35,7 %, tiempo de retención = 6.66 min, pureza: 100 %, valor de: 100 %). ES-API: $[M+H]^{+}$ = 802.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44

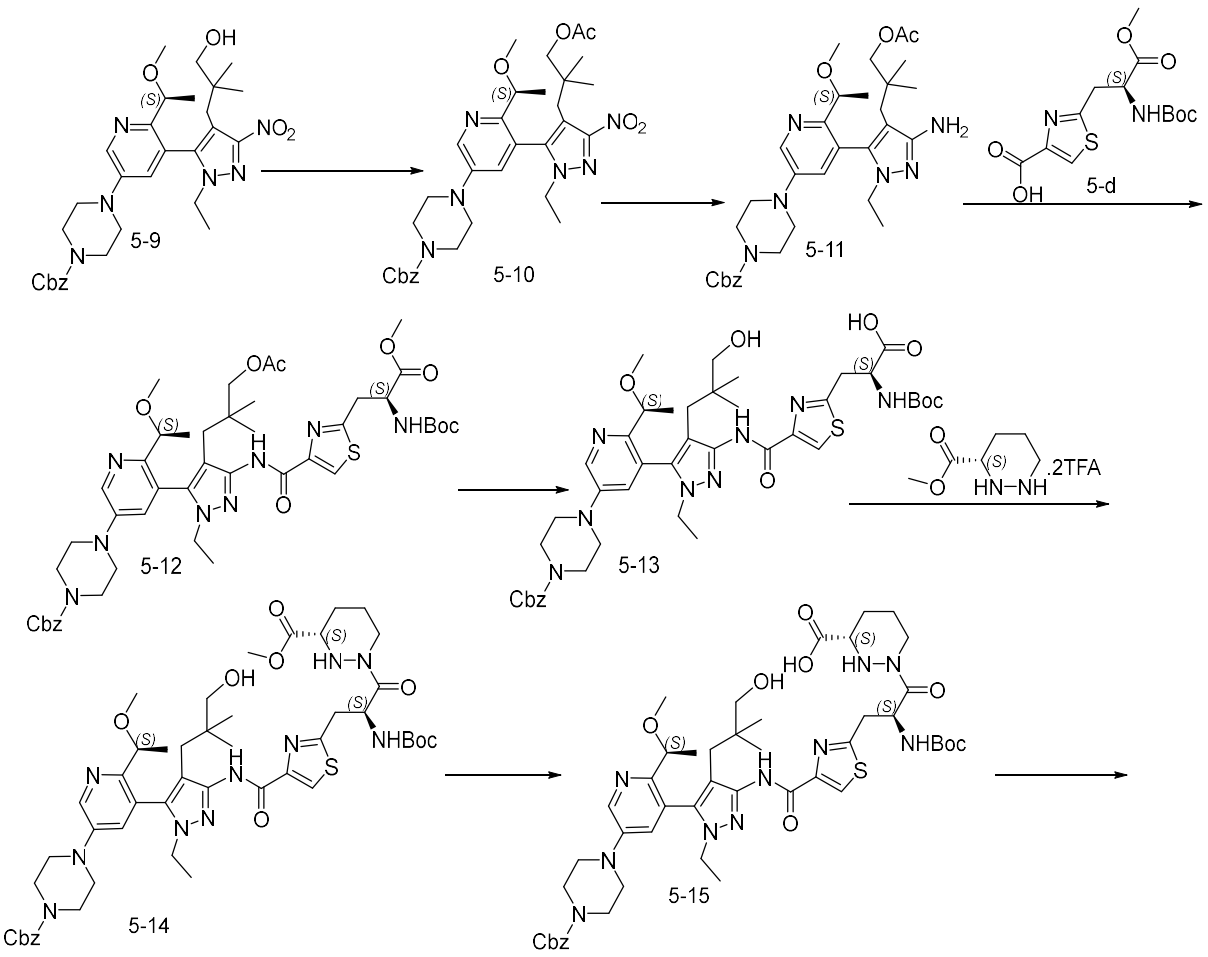
(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.94 – 3.84 (m, J = 6.3 Hz, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 5H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.32 – 1.13 (m, 12H), 1.11 – 1.03 (m, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.46 (s, 3H).

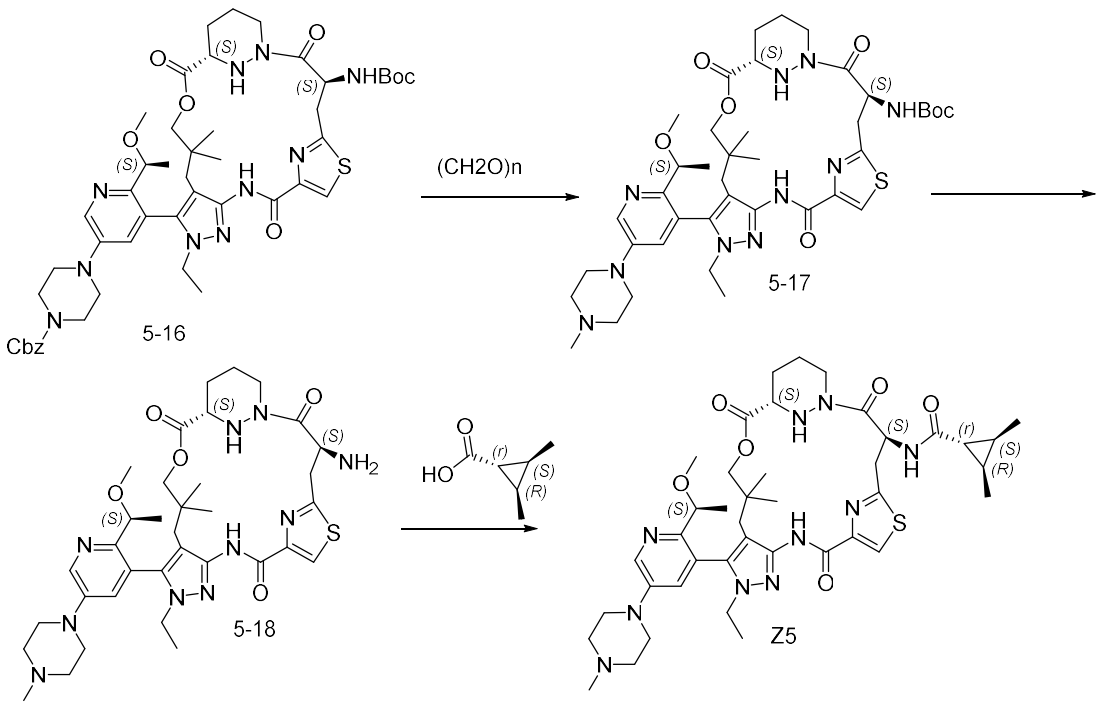
La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^1-etil-1^5-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il))piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-11H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z4-1, 12.5 mg, rendimiento: 35,7 %, tiempo de retención = 7.66 min, pureza: 100 %, valor de: 100 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 802.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 3H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.29 – 3.24 (m, 4H), 3.22 (s, 1H), 3.19

(s, 3H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 4H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.30 (s, 1H), 1.25 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.18 – 1.12 (m, 6H), 1.08 – 1.03 (m, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.33 (s, 3H).

Ejemplo 5. Síntesis del Compuesto Z5




5-9
5-10
5-11
5-d
5-12
5-13
2TFA
5-14
5-15
Cbz
NHBoc
OAc
OH
NO2
NH2



Etapa 1: Se disolvió ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (3 g, 14.421 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se añadieron bromuro de bencilo (2.96 g, 17.305 mmol) y carbonato de potasio (3.99 g, 28.842 mmol) a la solución anterior. Después de que se completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml x 4), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0 %-20 %) para dar el compuesto 5-a (3 g,

10.062 mmol, rendimiento: 69.77 %) como un líquido transparente incoloro. ES-API: $[M+H]^+$ = 298.0, 300.0.

Etapa 2: Se colocaron polvo de zinc (0.60 g, 9.115 mmol) y N,N-dimetilformamida seca (10 ml) en un matraz de tres cuellos y se purgaron tres veces con nitrógeno. Al matraz de tres cuellos anterior se añadió lentamente trimetilclorosilano (0.116 ml, 0.911 mmol) a temperatura ambiente. Después de que completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. Se detuvo la agitación. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se precipitó polvo de zinc. La N,N-dimetilformamida se retiró del matraz de tres cuellos con una aguja de dobles extremos. Después del retiro, se añadió N,N-dimetilformamida (10 ml) al matraz de tres cuellos, y la mezcla se agitó durante 30 s para lavar el polvo de zinc. Posteriormente, el polvo de zinc se precipitó de nuevo, y se retiró nuevamente N,N-dimetilformamida (10 ml). Después de repetirse dos veces la operación de lavado anterior, el polvo de zinc en el matraz de tres cuellos se secó usando una pistola de calor bajo atmósfera de nitrógeno. El compuesto 5-b (1 g, 3.038 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). La solución anterior se añadió lentamente gota a gota al polvo de zinc activado bajo un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó adicionalmente durante 30 min. Se

detuvo la agitación. Se precipitó polvo de zinc, y el sobrenadante se introdujo en una mezcla de reacción mixta que contenía dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (0.12 g, 0.152 mmol), compuesto 5-a (0.91 g, 3.038 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml) usando una aguja de dobles extremos. Una vez completada la introducción, el sistema de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0 %-20 %) para dar el compuesto 5-c (900 mg, 2.140 mmol, rendimiento: 70.44 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 421.1.

Etapa 3: El compuesto 5-c (900 mg, 2.140 mmol) se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió paladio/carbono húmedo (10 % en peso/455.48 mg, 0.430 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 50 °C durante 72 h bajo atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de celite. La torta filtrante se lavó con metanol (50 ml), y el filtrado se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-4 %) para dar el compuesto 5-d (130 mg, 0.394 mmol, rendimiento: 18.38 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 331.1.

Etapa 4: Se disolvió 3-bromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5.0 g, 22.83 mmol) en acetonitrilo (50 ml), y se añadieron carbonato de potasio (9.46 g, 68.48 mmol) y yodoetano (7.12 g, 45.65 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió acetato de etilo (100 ml), y la mezcla se lavó secuencialmente con agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el compuesto 5-1 (1.6 g, rendimiento: 28.4 %) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.85 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+$ = 247.1, 249.1.

Etapa 5: El compuesto 5-1 (1.35 g, 5.46 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml), y se añadió gota a gota una solución 1.0 M de DIBAL-H en n-hexano (13.66 ml, 13.66 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h.

Se añadió una solución saturada de tartrato de potasio y sodio (30 ml) a la mezcla de reacción para inactivar la reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el compuesto 5-2 (1.0 g, rendimiento: 89.3 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 205.1, 207.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.53 (s, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Etapa 6: El compuesto 5-2 (200 mg, 0,97 mmol) y trifenilfosfina (384 mg, 1.46 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml), y se añadió una solución de tetrabromuro de carbono (582 mg, 1.76 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-10 %) para dar el producto deseado, compuesto 5-3 (175 mg, rendimiento: 67.0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.59 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Etapa 7: Se disolvió isobutirato de metilo (457 mg, 4.48 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió gota a gota una solución 2.0 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano/n-hexano (2.24 ml, 4.48 mmol) a -70 °C. El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución del compuesto 5-3 (800 mg, 2.99 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h, y después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 5-4 (730 mg, rendimiento: 84.5 %) como un líquido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) 7.32 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H).ES-API: [M+H]+= 289.1,291.1.

Etapa 8: El compuesto 5-4 (680 mg, 2.35 mmol) se disolvió en anhídrido acético (6 ml), y se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado (0.77 ml, 7.05 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se

agitó a 0 °C durante 2 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). La fase orgánica se lavó con agua (15 ml × 2) y salmuera saturada (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el producto deseado, que se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 5-5 (620 mg, rendimiento: 78.9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H). ES-API: $[M+H]^{+}$ = 334.0, 336.1.

Etapa 9: El compuesto 5-5 (200 mg, 0.60 mmol) y el compuesto 5-6 (519 mg, 1.08 mmol) se disolvieron en tolueno (2 ml), y se añadieron dioxano (0.5 ml), agua (0.5 ml), fosfato de potasio (318 mg, 1.50 mmol) y metanosulfoniloxi(diadamantil-n-butilfosfino)-2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (65 mg, 0.090 mmol). El sistema de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 s y se agitó a 110 °C durante 1 h en un reactor de microondas.

Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-40 %) para dar el compuesto 5-7 (200 mg, rendimiento: 54.9 %) como un sólido marrón. ES-API: $[M+H]^+$ = 609.3.

Etapa 10: El compuesto 5-7 (200 mg, 0.33 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), y se añadió gota a gota una solución 1.0 M de DIBAL-H en n-hexano (0.82 ml, 0.82 mmol) a -70 °C. El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 30 min, y después se calentó lentamente a -20 °C y se agitó durante 1 h. Se añadieron secuencialmente agua (0.1 ml), solución de hidróxido de sodio al 15 % (0.1 ml), y agua (0.3 ml) a la mezcla de reacción. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió sulfato de magnesio anhidro, y el sistema de reacción se agitó adicionalmente durante 15 min, y se filtró. La torta filtrante se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 5-8 (180 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 447.3.

Etapa 11: El compuesto 5-8 (180 mg, producto crudo) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml), y se añadió bicarbonato de sodio (135 mg, 1.61 mmol). El sistema de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformato de bencilo (69 mg, 0.40 mmol), y el sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-100 %) para dar el compuesto 5-9 (90 mg, rendimiento en dos etapas: 38.4 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 581.2.

Etapa 12: El compuesto 5-9 (90 mg, 0.155 mmol), diisopropiletilamina (60.10 mg, 0.465 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0.016 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml), y se añadió anhídrido acético (24 mg, 0.24 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-100 %) para dar el compuesto 5-10 (90 mg, rendimiento: 93.2 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 623.2.

Etapa 13: El compuesto 5-10 (300 mg, 0.48 mmol) se disolvió en etanol (7.5 ml) y agua (3 ml), y se añadieron polvo de hierro (134 mg, 2.41 mmol) y cloruro de amonio (129 mg, 2.41 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró. La torta filtrante se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (30 ml), y la mezcla se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-3 %) para dar el compuesto 5-11 (280 mg, rendimiento en dos etapas: 98.0 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 593.3.

Etapa 14: El compuesto 5-11 (301 mg, 0.51 mmol) y el compuesto 5-d (140 mg, 0.42 mmol) se disolvieron en diclorometano (8 ml), y se añadieron trietilamina (0.35 ml, 2.54 mmol) y una solución al 50 % de anhídrido cíclico 1-propilfosfórico en acetato de etilo (809 mg, 1.27 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se

concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 5-12 (300 mg, rendimiento: 78.2 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 905.3.

Etapa 15: El compuesto 5-12 (270 mg, 0.30 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (50 mg, 1.19 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 5-13 (250 mg, rendimiento: 98.7 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 849.3.

Etapa 16: El compuesto 5-13 (265 mg, 0.31 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), y trifluoroacetato de (S) -hexahidropiridazina-3-carboxilato (232 mg, 0.62 mmol), N-metilmorfolina (0.34 ml, 3.12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (120 mg, 0.62 mmol), y se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (13 mg, 0.094 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla

resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-4 %) para dar el compuesto 5-14 (210 mg, rendimiento: 69.0 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 975.3.

Etapa 17: El compuesto 5-14 (200 mg, 0.21 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (1.5 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (17 mg, 0.41 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 5-15 (195 mg, rendimiento: 99.0 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 961.3.

Etapa 18: El compuesto 5-15 (275 mg, 0.37 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.0 g, 5.24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (126 mg, 0.94 mmol) y diisopropiletilamina (726 mg, 5.62 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió

diclorometano (25 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (15 ml x 2) y salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-4 %) para dar el compuesto 5-16 (130 mg, rendimiento: 73.6 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 943.3.

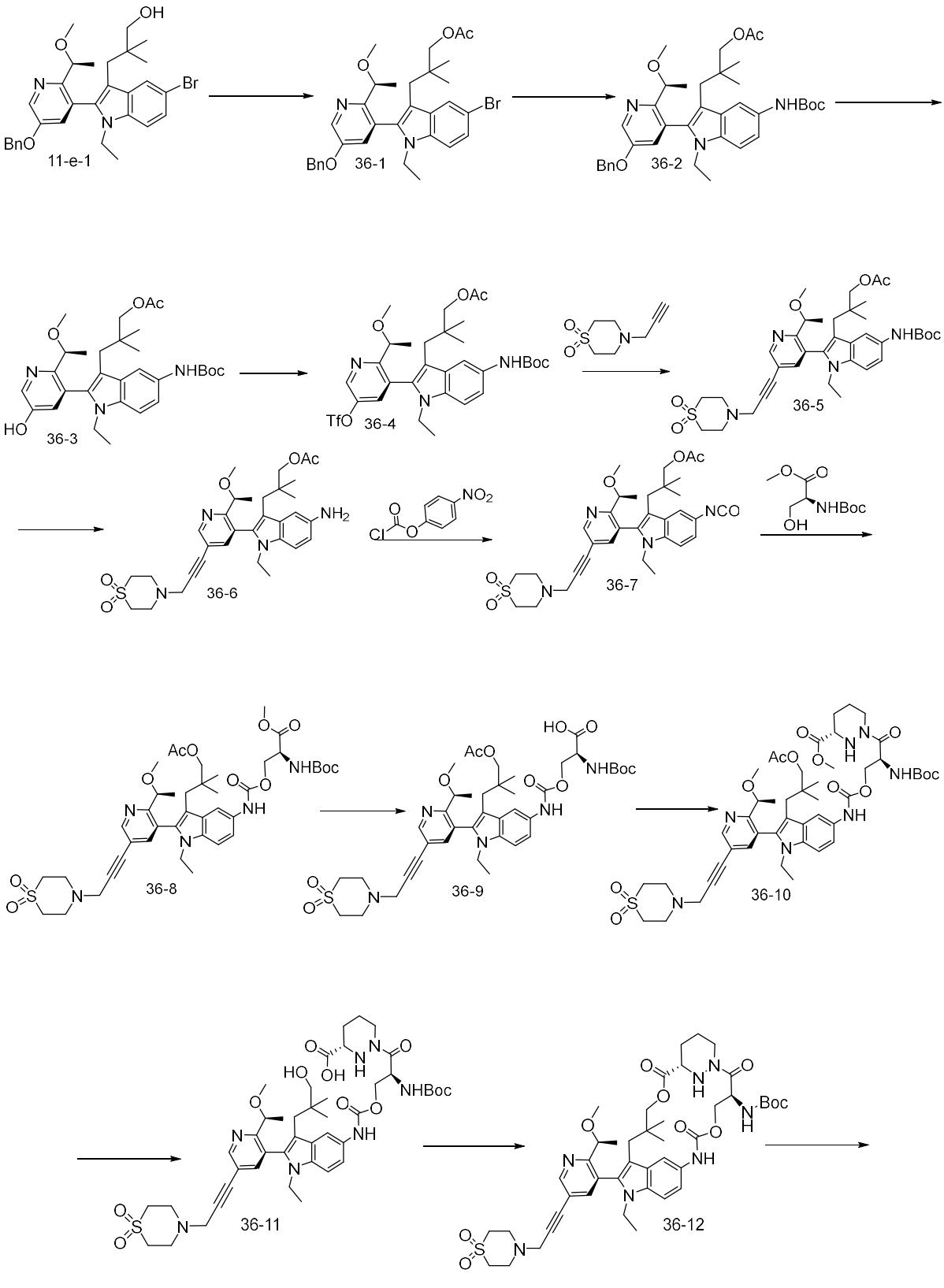
Etapa 19: El compuesto 5-16 (130 mg, 0.14 mmol) y paraformaldehído (86 mg, 2.85 mmol) se disolvieron en metanol absoluto (18 ml), y se añadió hidróxido de paladio al 10 % sobre carbono (150 mg) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 30 °C durante 24 h bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 5-17 (100 mg, rendimiento: 88.1 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 823.3.

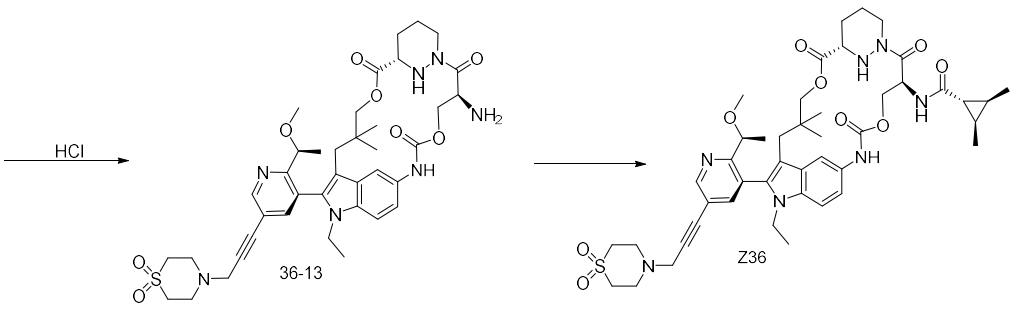
Etapa 20: El compuesto 5-17 (85 mg, 0.103 mmol) se disolvió en metanol absoluto (1 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4.0 M (4.0 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó durante 1 h bajo un baño de hielo. La mezcla de reacción se

concentró para dar el compuesto 5-18 (74 mg, rendimiento: 100 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 723.3.

Etapa 21: El compuesto 5-18 (74 mg, 0.10 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (18 mg, 0.15 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (78 mg, 0.20 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (79 mg, 0.61 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se sometió a HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar el producto deseado (1r,2R,3S)-N-((8^{3}S,6S,Z)-1^1-etil-1^5-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-12,12-dimetil-3,7,9-trioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-11H-10-oxa-2-aza-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z5, 60 mg, rendimiento: 71.6 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 819.4.

Ejemplo 6. Síntesis del Compuesto Z36


11-e-1
36-1
36-2
36-3
36-4
36-5
36-6
36-7
36-8
36-9
36-10
36-11
36-12



Etapa 1: Se añadieron anhídrido acético (1.05 ml, 11.226 mmol), trietilamina (2.34 ml, 16.839 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (137 mg, 1.123 mmol) a una solución del compuesto 11-e-1 (7.0 g, 12.69 mmol) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. Se añadieron 100 ml de diclorometano al residuo, y después la mezcla se lavó con agua (150 ml) y salmuera saturada (60 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 0-100 %) para dar el compuesto 36-1 (6.1 g, rendimiento: 94.47 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 593.2.

Etapa 2: El compuesto 36-1 (4.0 g, 6.739 mmol), carbamato de terc-butilo (1.58 g, 13.478 mmol), carbonato de cesio (5.5 g,

16.84 mmol), acetato de paladio (149 mg, 0.662 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (631 mg, 1.324 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C bajo un baño de aceite y se agitó durante 3 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (metanol/diclorometano = 0-2.5 %) para dar el compuesto 36-2 (3.6 g, rendimiento: 84.82 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 630.3.

Etapa 3: Se añadió 10 % (en masa) Pd/C (6.08 g, 57.161 mmol) a una solución del compuesto 36-2 (3.6 g, 5.716 mmol) en metanol (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sistema de reacción se filtró, se concentró al vacío y se secó para dar el compuesto 36-3 (2.90 g, 5.374 mmol, rendimiento: 94.16 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 540.3.

Etapa 4: Se añadieron trietilamina (3.3 ml, 23.74 mmol) y N-[dioxo (trifluorometil)-λ6-sulfanil]-1,1,1-trifluoro-N-fenilmetanosulfanamida (3.85 g, 10.777 mmol) a una solución del compuesto 36-3 (2.90 g, 5.374 mmol) en diclorometano (100.0 ml) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (eluyendo con 0 % a 2 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto 36-4 (3.3 g, 4.913 mmol, rendimiento: 91.42 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 672.2.

Etapa 5: Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.69 g, 0.983 mmol), yoduro de cobre (I) (0.37 g, 1.965 mmol), N,N-diisopropiletilenodiamina (3.3 ml, 18.945 mmol) y cloruro de litio (0.83 g, 19.651 mmol) a una solución del compuesto 36-4 (3.3 g, 4.913 mmol) y 1,1-dióxido de 4-(prop-2-in-1-il)tiomorfolina (1.80 g, 10.391 mmol) en N,N-dimetilformamida (70.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (80.0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (0 % a 5 % de metanol/diclorometano) para dar el compuesto 36-5 (2.40 g, 3.454 mmol, rendimiento: 70.30 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 695.3.

Etapa 6: Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución del compuesto 36-5 (1.40 g, 2.015 mmol) en diclorometano (10.0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el pH del producto crudo se ajustó con 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Después se añadieron 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto 36-6 (1.10 g, 1.849 mmol, rendimiento: 91.80 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 595.4.

Etapa 7: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1.289 ml, 7.398 mmol) a una solución del compuesto 36-6 (1.10 g, 1.849 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C, y después se añadió cloroformato de 4-nitrofenilo (0.56 g, 2.774 mmol). El sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después de que se completó la reacción como se detectó por LC-MS, se obtuvo el compuesto 36-7, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: Se añadieron (terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (431 mg, 1.966 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.34 ml, 1.964 mmol) a una solución del compuesto 36-7 (1.14 g, 1.836 mmol)

en diclorometano (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con salmuera saturada (15 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (0-2 % de metanol/diclorometano) para dar el compuesto 36-8 (0.60 g, 0.714 mmol, rendimiento: 38.89 %).

Etapa 9: Se añadió hidróxido de litio (29,97 mg, 0,714 mmol) a una solución del compuesto 36-8 (600.0 mg, 0.714 mmol) en tetrahidrofurano (15.0 ml) y agua (3.0 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó mediante LCMS, la mezcla se ajustó a pH 3-5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad al vacío para dar el compuesto crudo 36-9, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ES-API $[M+H]^+$ = 826.4.

Etapa 10: Se añadieron (3S)-1,2-diazina-3-carboxilato de metilo (450.64 mg, 1.211 mmol), NMM (0.632 ml, 8.475 mmol), clorhidrato de 1- (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (290.1 mg, 1.513 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (41.0 mg, 0.303 mmol) a una

solución del compuesto 36-9 (500.0 mg, 0.605 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se reaccionó durante la noche. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con agua (15 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (0-3 % de metanol/diclorometano) para dar el compuesto 36-10 (0.30 g, 0.315 mmol, rendimiento: 52.05 %). ES-API $[M+H]^+$ = 952.4.

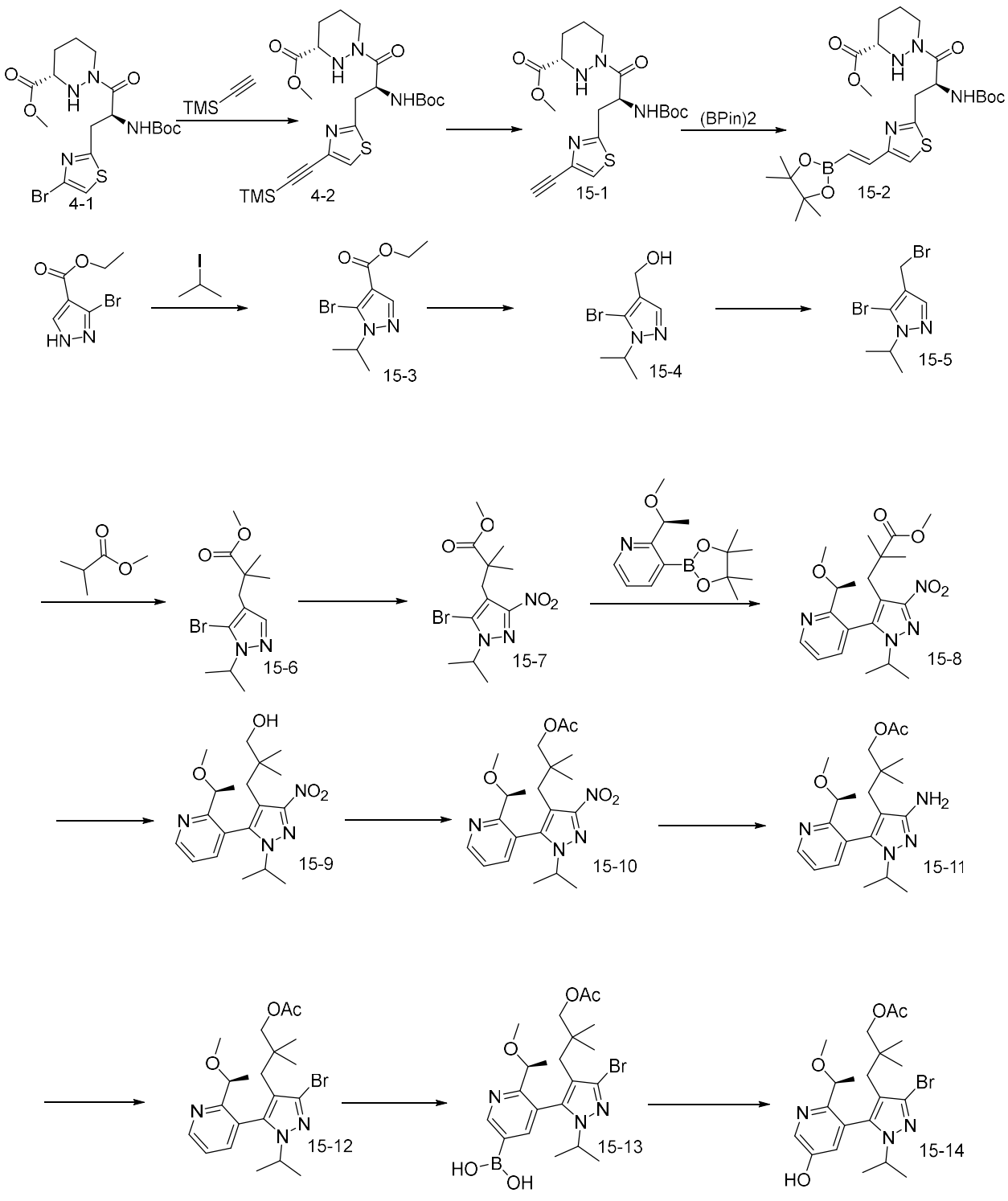
Etapa 11: Se añadió hidróxido de litio (13.22 mg, 0.315 mmol) a una solución del compuesto 36-10 (300.0 mg, 0.315 mmol) en tetrahidrofurano (15.0 ml) y agua (3.0 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla se ajustó a pH 3-5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar el compuesto 36-11 (0.28 g, 0.312 mmol, rendimiento: 99.17 %). ES-API $[M+H]^+$ = 896.3.

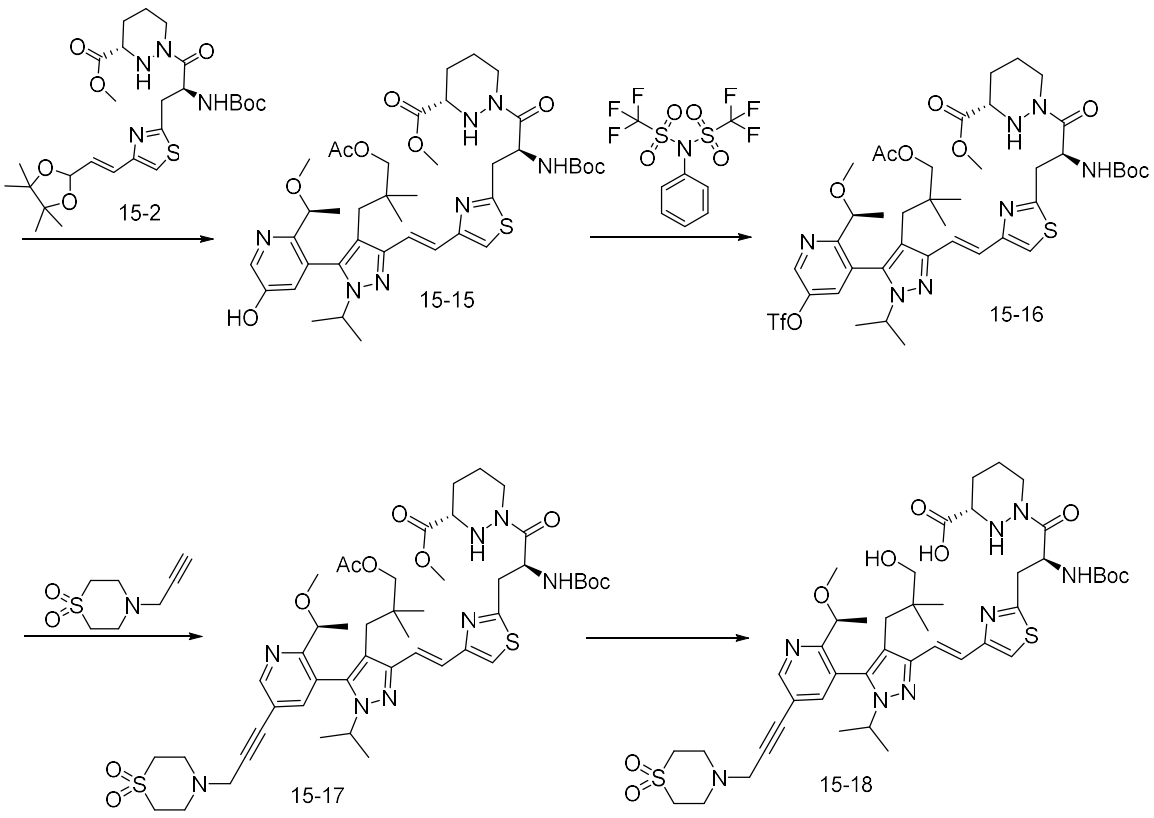
Etapa 12: Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1797.05 mg, 9.374 mmol) a una solución del compuesto 36-11 (280 mg, 0.312 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2019.37 mg, 15.624 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.42 g, 3.125 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo un baño de agua helada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se completó la reacción, como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido 1 M (100 ml × 2) y salmuera saturada (150 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 0-95 %) para dar el compuesto 36-12 (80.0 mg, 0.091 mmol, rendimiento: 29.0 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 878.3.

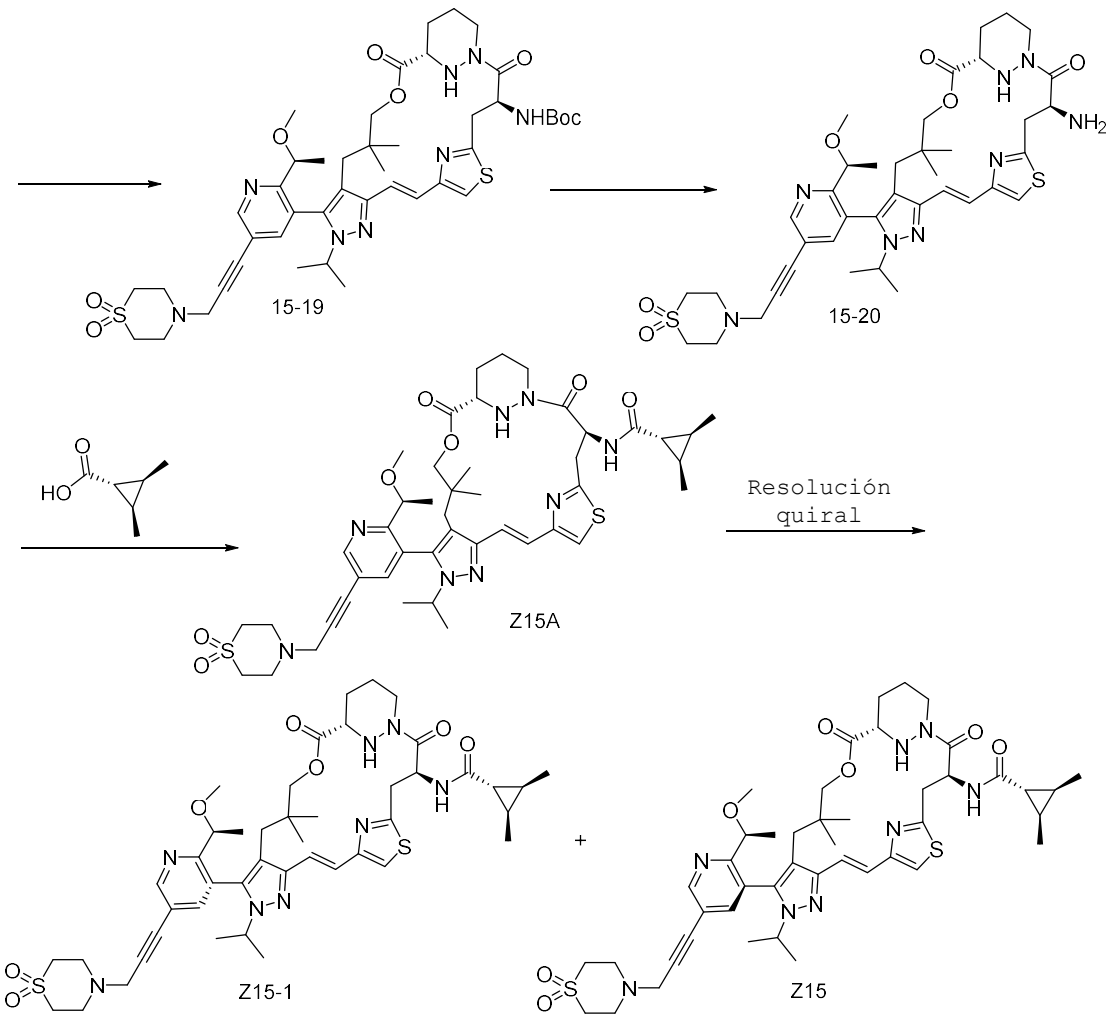
Etapa 13: Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (1.5 ml, 4.0 M, 6.0 mmol) a una solución del compuesto 36-12 (80.0 mg, 0.091 mmol) en metanol (0.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Después de que se completó la reacción, como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto 36-13 (88.0 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 778.3.

Etapa 14: Se añadieron secuencialmente ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (15.5 mg, 0.137 mmol), N,N-diisopropiletilamina (60.0 ml, 0.455 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (52.0 mg, 0.137 mmol) a una solución del compuesto 36-13 (88.0 mg, producto crudo) en N,N-dimetilformamida (2 ml) bajo un baño de agua helada. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con 50.0 ml de acetato de etilo, y después se lavó con agua (50.0 ml) y salmuera saturada (20.0 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1r,2R,3S)-N-((7^{3}S,9S)-1^2-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-(Ra)-3,3-dimetil-6,8,12-trioxo-7^1,7^2,7^3,7^4,7^5,7^6-hexahidro-1^{1}H-5,11-dioxa-13-aza-1(3,5)-indola-7(3,1)-piridazinaocicloundecan-9-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z36, 13.0 mg, 0.015 mmol, rendimiento: 16.34 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 874.3.

Ejemplo 7. Síntesis de los compuestos Z15A, Z15 y Z15-1


TMS
NHBoc
Br
4-1
TMS
4-2
15-1
(BPin)2
15-2
15-3
15-4
15-5
15-6
15-7
15-8
15-9
15-10
15-11
15-12
15-13
15-14
HO
OH
OAc
NO2
NH2


15-2
15-15
15-16
15-17
15-18



Etapa 1: El compuesto 4-1 (1.0 g, 2.10 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (150 mg, 0.21 mmol), yoduro de cobre(I) (40 mg, 0.21 mmol) y trietilamina (4.4 ml, 31.42 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió trimetilsililacetileno (1.48 ml, 10.47 mmol). El sistema de reacción se agitó a 80 °C durante una hora y media en un reactor de microondas. Se añadió acetato de etilo (60 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se

lavó secuencialmente con agua (30 ml x 2) y salmuera saturada (30 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 4-2 (850 mg, rendimiento: 82.0 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 495.1.

Etapa 2: El compuesto 4-2 (850 mg, 1.718 mmol) se disolvió en metanol (12 ml), y se añadió carbonato de potasio (712 mg, 5.15 mmol) bajo un baño de hielo. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se vertió en agua helada, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-80 %) para dar el compuesto 15-1 (425 mg, rendimiento: 58.5 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 423.1.

Etapa 3: Se disolvieron cloruro de cobre(I) (9 mg, 0.09 mmol), terc-butóxido de sodio (17 mg, 0.18 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (51 mg, 0.09 mmol) en

tetrahidrofurano anhidro (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de bis(pinacolato)diboro (271 mg, 1.06 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió una solución del compuesto 15-1 (375 mg, 0.89 mmol) y metanol absoluto (57 mg, 1.78 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 15-2 (350 mg, rendimiento: 71.6 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$= 551.2.

Etapa 4: Se disolvió 3-bromo-1-H-pirazol-4-carboxilato de etilo (11.0 g, 50.22 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y se añadieron carbonato de cesio (32.72 g, 100.44 mmol) y 2-yodopropano (12.81 g, 75.33 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de

etilo/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 15-3 (4 g, rendimiento: 30.5 %) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+$= 261.1, 263.1.

Etapa 5: El compuesto 15-3 (500 mg, 1,92 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió gota a gota DIBAL-H (4.21 ml, 4.21 mmol, 1.0 M en n-hexano) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución saturada de tartrato de sodio potásico (20 ml) para inactivar la reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 15-4 (400 mg, rendimiento: 95.3 %) como un sólido incoloro. ES-API: $[M+H]^+$= 219.1, 221.1.

Etapa 6: El compuesto 15-4 (3.25 g, 14.83 mmol) y trifenilfosfina (5.84 mg, 22.25 mmol) se disolvieron en diclorometano (70 ml), y se añadió una solución de tetrabromuro de carbono (8.36 g,

25.22 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-15 %) para dar el compuesto 15-5 (2.53 g, rendimiento: 60.5 %) como un líquido incoloro.

Etapa 7: Se disolvió isobutirato de metilo (1.09 g, 10.64 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), y se añadió gota a gota una solución 2.0 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano/n-hexano (5.32 ml, 10.64 mmol) a -70 °C. El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución del compuesto 15-5 (2 g, 7.09 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h, y después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 15-6 (2.0 g, rendimiento: 93.0 %) como un líquido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 303.1,305.1.

Etapa 8: El compuesto 15-6 (2 g, 6.60 mmol) se disolvió en anhídrido acético (15 ml), y se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado (2.18 ml, 19.79 mmol) a 0 °C. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml × 2) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-30 %) para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 15-7 (2.0 g, rendimiento: 87.1 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 348.1,350.1.

Etapa 9: El compuesto 15-7 (150 mg, 0.43 mmol) y 2-[(1S)-1-metoxietil]-3- (4,4,5,5-tetrametil-1,3.2-dioxaborolan-2-il)piridina (170 mg, 0.65 mmol) se disolvieron en tolueno (2.5 ml) y agua (0.5 ml), y se añadieron fosfato de potasio (274 mg, 1.29 mmol) y metanosulfoniloxi(diadamantil-n-butilfosfino)-2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (47 mg, 0.065 mmol). El

sistema de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 s y se agitó a 110 °C durante 1 h en un reactor de microondas. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 15-8 (125 mg, rendimiento: 71.7 %) como un líquido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 405.3.

Etapa 10: El compuesto 15-8 (625 mg, 1.55 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadió DIBAL-H (3.40 ml, 3.40 mmol, solución de n-hexano 1 M) gota a gota a -70 °C. El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. Se añadieron agua (0.1 ml), solución de hidróxido de sodio al 15 % (0.1 ml) y agua (0.25 ml) secuencialmente a la reacción mezcla. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió sulfato de magnesio anhidro, y el sistema de reacción se agitó adicionalmente durante 15 min, y se filtró. La torta filtrante se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto

15-9 (450 mg, rendimiento: 77.4 %) como un líquido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$= 377.2.

Etapa 11: El compuesto 15-9 (450 mg, 1.20 mmol), diisopropiletilamina (463 mg, 3.59 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0.12 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml), y se añadió anhídrido acético (183 mg, 0.79 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 15-10 (485 mg, rendimiento: 97.0 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 419.2.

Etapa 12: El compuesto 15-10 (485 mg, 1.16 mmol) se disolvió en etanol (12 ml) y agua (4.8 ml), y se añadieron polvo de hierro (323 mg, 5.80 mmol) y cloruro de amonio (310 mg, 5.80 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró. La torta filtrante se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (30 ml), y la mezcla se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de

gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 15-11 (360 mg, rendimiento: 80.0 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 389.3.

Etapa 13: El compuesto 15-11 (260 mg, 0.67 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 ml), se añadieron bromuro de cobre (I) (192 mg, 1.34 mmol) y bromuro de cobre (15 mg, 0.07 mmol) bajo un baño de hielo, y después se añadió gota a gota una solución de nitrito de terc-butilo (103 mg, 1.00 mmol) en acetonitrilo (0.5 ml). El sistema de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 15-12 (220 mg, rendimiento: 72.7 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 452.1,454.1.

Etapa 14: El compuesto 15-12 (170 mg, 0.38 mmol), bis(pinacolato)diboro (162 mg, 0.64 mmol), dímero cloro(1.5-ciclooctadieno)iridio(I) (25 mg, 0.038 mmol), y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (20 mg, 0.075 mmol) se disolvieron en

ciclohexano (15 ml). El sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 17 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 15-13 (372 mg, producto crudo) como un líquido oleoso negro. ES-API: $[M+H]^+$ = 496.1,498.1.

Etapa 15: El compuesto 15-13 (372 mg, producto crudo) se disolvió en acetonitrilo (6 ml), y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (128 mg, 0.33 mmol) bajo un baño de hielo. El sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el producto deseado, compuesto 15-14 (150 mg, rendimiento en dos etapas: 85.4 %) como un líquido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 468.1,470.1.

Etapa 16: El compuesto 15-14 (125 mg, 0.27 mmol) y el compuesto 15-2 (220 mg, 0.40 mmol) se disolvieron en tolueno (0.5 ml), dioxano (1.5 ml) y agua (0.5 ml), y se añadieron fosfato de potasio (142 mg, 0.67 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (26 mg, 0.040 mmol). El

sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (15 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 15-15 (160 mg, rendimiento: 73.8 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 812.3.

Etapa 17: El compuesto 15-15 (110 mg, 0.135 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (52 mg, 0.41 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (72 mg, 0.20 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 15-16 (120 mg, rendimiento: 93.8 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 944.2.

Etapa 18: El compuesto 15-16 (120 mg, 0,13 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadieron 4-prop-2-inil-tiomorfolina-1,1-dióxido (88 mg, 0.51 mmol), dicloruro de

bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4.8 mg, 0.007 mmol), yoduro de cobre (I) (2.6 mg, 0.014 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (27 mg, 0.038 mmol) y cloruro de litio (22 mg, 0.51 mmol). El sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h bajo atmósfera de argón. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 2), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 15-17 (100 mg, rendimiento: 81.3 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 967.3.

Etapa 19: El compuesto 15-17 (130 mg, 0.134 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0.5 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (17 mg, 0.40 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 15-18 (120 mg, rendimiento: 98.0 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 911.3.

Etapa 20: El compuesto 15-18 (95 mg, 0.10 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (560 mg, 2.92 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0.52 mmol) y diisopropiletilamina (404 mg, 3.13 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (25 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (15 ml x 2) y salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano = 0-5 %) para dar el compuesto 15-19 (35 mg, rendimiento: 37.6 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 893.3.

Etapa 21: El compuesto 15-19 (30 mg, 0.034 mmol) se disolvió en metanol absoluto (0.2 ml), y se añadió una solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno/dioxano (2.0 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 15-20 (26 mg, rendimiento: 97.6 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 793.3.

Etapa 22: El compuesto 15-20 (26 mg, 0.033 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-

dimetilciclopropano-1-carboxílico (6 mg, 0.049 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (25 mg, 0.066 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (26 mg, 0.20 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar el producto deseado (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z15A, 19 mg, rendimiento: 65.2 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^{+}$ = 889.3.

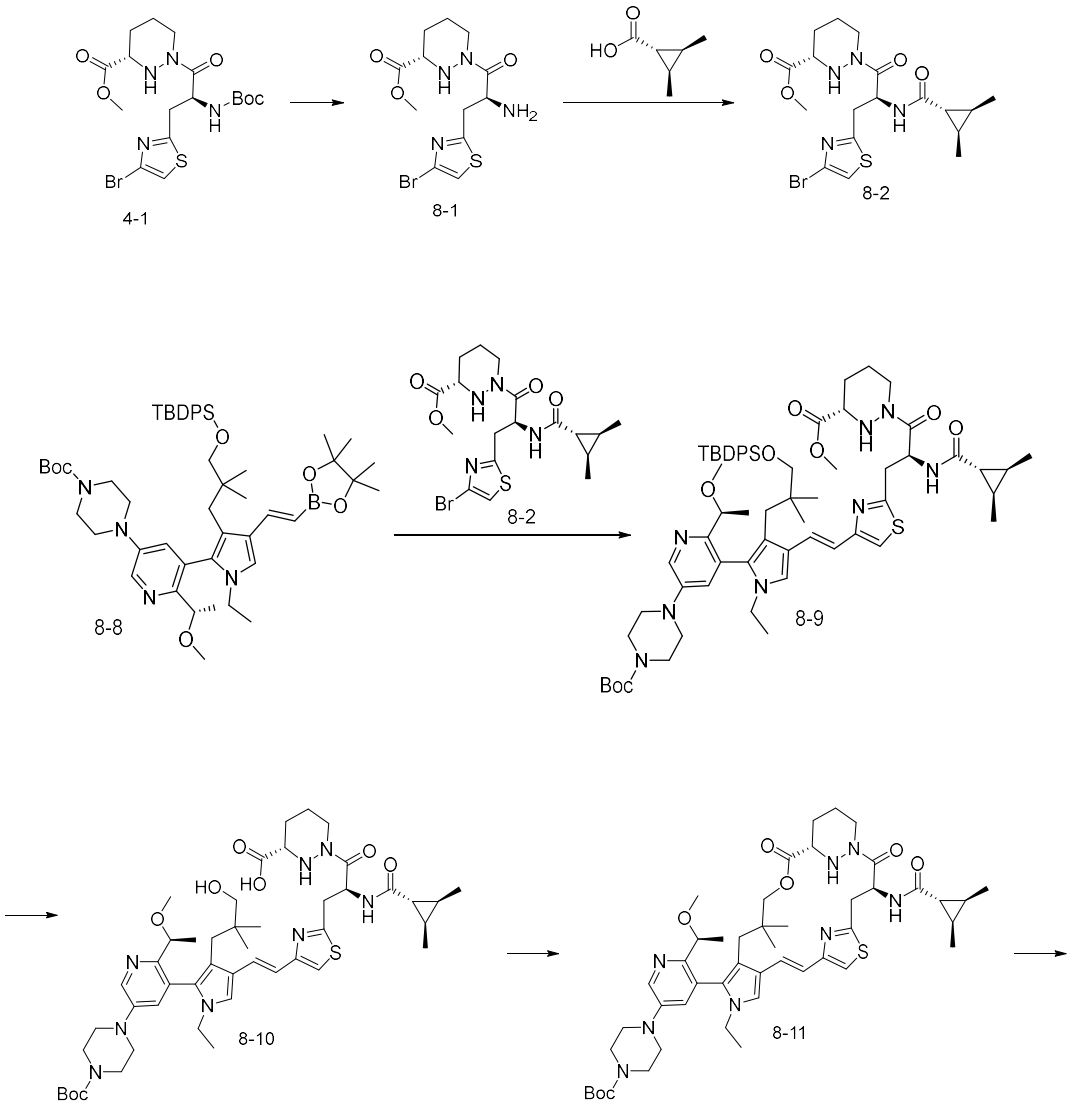
Etapa 23: El compuesto Z15A (18 mg, 0.020 mmol) se sometió a resolución quiral preparativa (columna de separación: IB, 250 mm × 4,6 mm × 5 µm, fase móvil: n-hexano: etanol:dietilamina = 50:50:2, velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura de la columna: 30 °C) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (1r,2R,3S)-

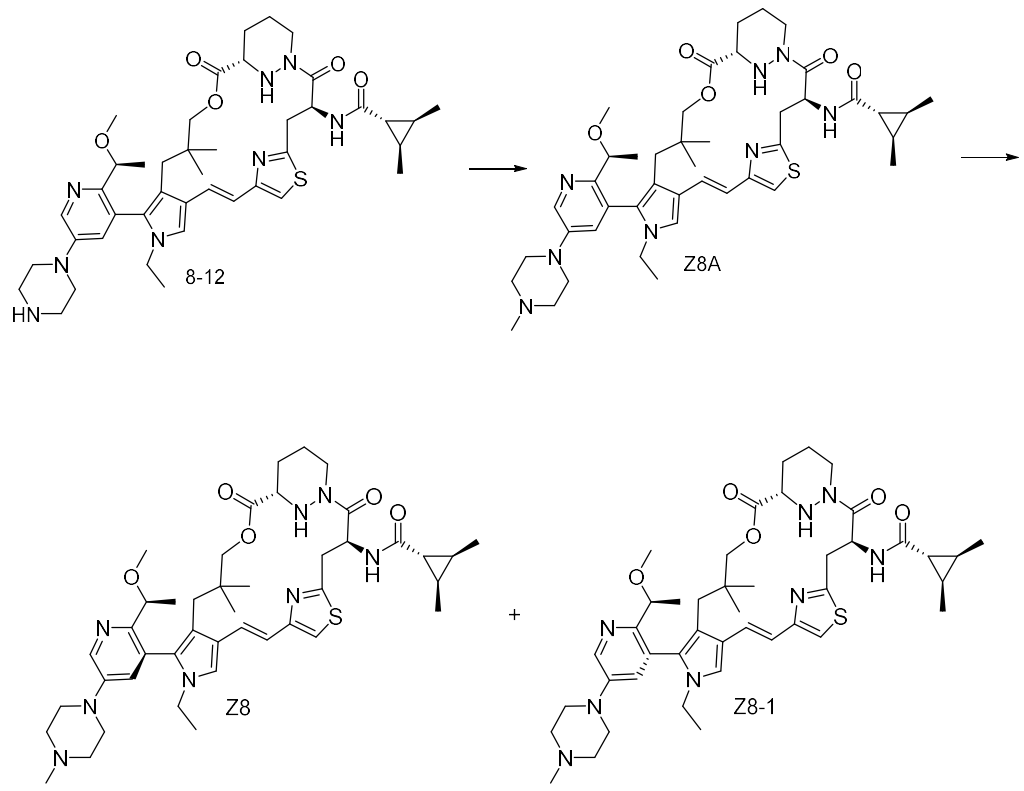
N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^5-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z15, 5 mg, tiempo de retención: 8.536 min, rendimiento: 27.8 %) como un sólido blanco. ES-API :$[M+H]^+$ = 889.3.

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^5-(S_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-isopropil-12,12-dimetil-7,9-diox-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z15-1, 8 mg, tiempo de retención: 9.778 min, rendimiento: 44.4 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 889.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.11 – 3.89 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.26 – 3.08 (m, 9H), 3.07 – 2.99 (m, 4H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.77 –

1.66 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.28 – 1.23 (m, 6H), 1.19 – 1.12 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.43 (s, 3H).

Ejemplo 8. Síntesis de los compuestos Z8A, Z8 y Z8-1





Etapa 1: Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/dioxano (5 ml) a una solución del compuesto 4-1 (1 g, 2.1 mmol) en metanol (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 8-1 (867 mg) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 377.0.

Etapa 2: El compuesto 8-1 (867 mg, 2,10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.83 ml, 10.45 mmol) se disolvieron en diclorometano (20 ml), y se añadieron secuencialmente ácido (1r,2R,3S) -2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (263 mg,

2.31 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1200 mg, 3.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con 5 ml de agua y 5 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-50 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-2 (900 mg, rendimiento: 91 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 473.1, 475.0.

Etapa 3: Una solución mixta del compuesto 8-8 (80 mg, 0.09 mmol), compuesto 8-2 (430 mg, 0.09 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (6 mg, 0.01 mmol) y fosfato de potasio (57 mg, 0.27 mmol) en tolueno (0.9 ml), dioxano (0.3 ml) y agua (0.3 ml) se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 75 °C durante 0.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con 1 ml de salmuera saturada y 1 ml de agua, y se extrajo con 2 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-30 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 8-9 (90 mg, rendimiento: 86.60 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 1157.2.

Etapa 4: Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 ml, 1.00 mmol) a una solución del compuesto 8-9 (70 mg, 0.060 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se disolvió en 5 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y la solución se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar el compuesto 8-10 (40 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 905.2.

Etapa 5: El compuesto 8-10 (120 mg, 0.133 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.81 ml, 4.64 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (143 mg, 1.06 mmol) y clorhidrato de 1- (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (762 mg, 3.98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, se concentró y se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (diclorometano: metanol = 20:1) para dar el compuesto 8-11 (60 mg, rendimiento: 51 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 887.2.

Etapa 6: Se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano (1 ml, 4 mmol) a una solución del compuesto 8-11 (30 mg, 0.034 mmol) en metanol (0.2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se

concentró para dar el compuesto 8-12 (27 mg, 0.034 mmol). ES-API: $[M+H]^+$ = 787.3.

Etapa 7: El compuesto 8-12 (27 mg, 0.034 mmol) se disolvió en metanol (1 ml), y se añadió una gota de solución acuosa de formaldehído al 37 % bajo un baño de hielo, seguido de la adición de acetato de borohidruro de sodio (11 mg, 0.051 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con 3 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (diclorometano:metanol = 10:1) para dar (1r,2S,3R)-*N*-((4^{2}Z,8^{3}R,2E,6R)-1^1-etil-1^5-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z8A, 10 mg, rendimiento: 36 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 801.3.

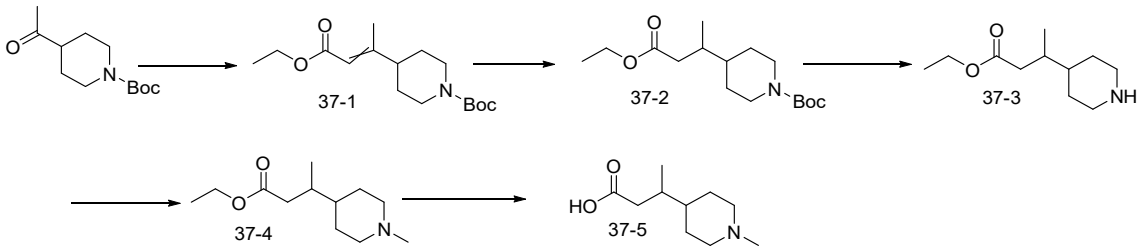
Etapa 8: El compuesto Z8A (8 mg) se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar 2 compuestos

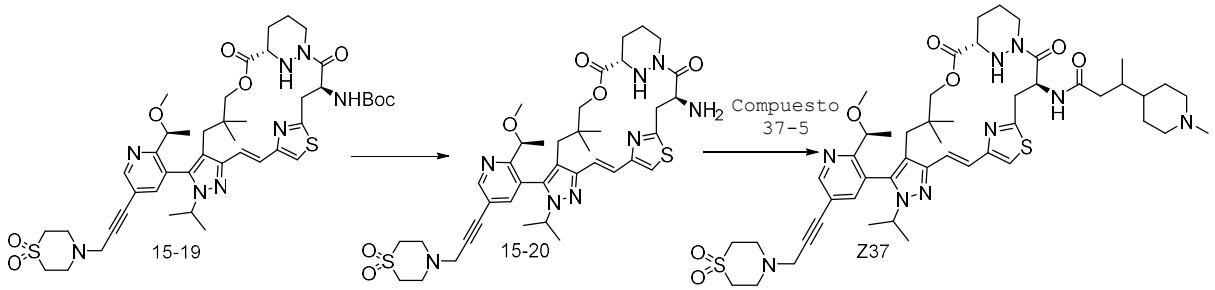
isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (1r,2R,3S)-*N*-((4^{2}Z,8^{3}R,2E,6R)-1^{1}-etil-(R_a)-1^{5}-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-yl)piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z8, 2,77 mg, rendimiento: 35 %, tiempo de retención: 7.48 min). ES-API: $[M+H]^+$ = 801.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 3H), 3.67 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 4H), 3.21 – 3.18 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 4H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 1.10 – 1.02 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (1r,2R,3S)-*N*-((4^{2}Z,8^{3}R,2E,6R)-1^{1}-etil-(S_a)-1^{5}-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-

en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z8-1, 1.30 mg, rendimiento: 16 %, tiempo de retención: 7.36 min). ES-API: $[M+H]^+$ = 801.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.84 – 1.64 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 1H), 1.21 – 1.10 (m, 9H), 1.09 – 1.03 (m, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.47 (s, 3H).

Ejemplo 9. Síntesis del Compuesto Z37





Etapa 1: Se añadió hidruro de sodio (1.27 g, 31.67 mmol) a 30.0 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añadió gota a gota una solución de fosfonoacetato de trietilo (7.10 g, 31.676 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C Después de 1 h de reacción, se añadió una solución de 4-acetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6.0 g, 26.39 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de que completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se hizo reaccionar durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (60 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida para eliminar el disolvente para dar el compuesto 37-1 (5.40 g, rendimiento: 68.79 %). ES-API: $[M-56+H]^+$ = 225.3.

Etapa 2: Se añadió Pd/C (0.6 g) a una solución del compuesto 37-1 (5.4 g, 18.158 mmol) en etanol (20.0 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3-12 h bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completó la reacción como se monitoriza mediante LCMS, la solución se filtró, y el filtrado se secó a presión reducida para dar el compuesto 37-2 (4.0 g, rendimiento: 73.57 %). ES-API: $[M-Boc+H]^+$ = 200.1.

Etapa 3: Se añadió ácido trifluoroacético (5.0 ml, 65.0 mmol) a una solución del compuesto 37-2 (1.11 g, 3.707 mmol) en diclorometano (5.0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida para eliminar el disolvente para dar el compuesto 37-3 (1.50 g, producto crudo), que se usó directamente en la siguiente etapa. ES-API: $[M+H]^+$ = 200.2.

Etapa 4: Se añadieron Pd/C (0.3 g) y paraformaldehído (1.0 ml, 12.7 mmol) a una solución del compuesto 37-3 (0.74 g, 3.707 mmol) en metanol (20.0 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar el compuesto 37-4 (0.50 g, rendimiento: 63.23 %). ES-API: $[M-56+H]^+$ = 214.3.

Etapa 5: Se añadió hidróxido de litio (118.0 mg, 2.813 mmol) a una solución del compuesto 37-4 (100 mg, 0.469 mmol) en tetrahidrofurano/agua (6.0 ml/1.0 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida para eliminar el disolvente para dar el compuesto 37-5 (1.50 g, producto crudo),

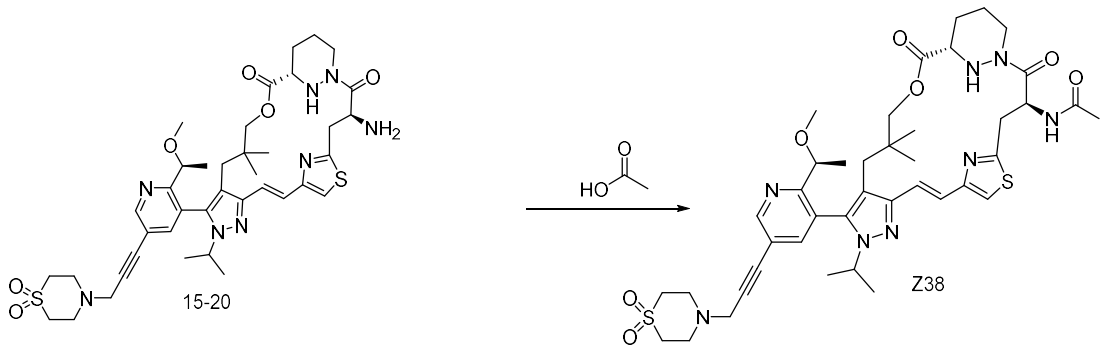
que se usó directamente en la siguiente etapa. ES-API: $[M-56+H]^+$ = 186.3.

Etapa 6: Se añadió una solución 4.0 M de ácido clorhídrico en dioxano (1 ml, 4.000 mmol) al Compuesto 15-19 (60.0 mg, 0.067 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto 15-20 (70.0 mg, producto crudo) como un sólido blanco. ES-API: $[M-56+H]^+$ = 793.3.

Etapa 7: El compuesto 37-5 (22.23 mg, 0.120 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (57.04 mg, 0.150 mmol) y N,N-diisopropildiamina (0.030 ml, 0.180 mmol) se añadieron a una solución del compuesto 15-20 (23.79 mg, 0.03 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó por LCMS, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-(1-

metilpiperidin-4-il)butanamida (Z37, 10.0 mg, rendimiento: 37.49 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 960.4.

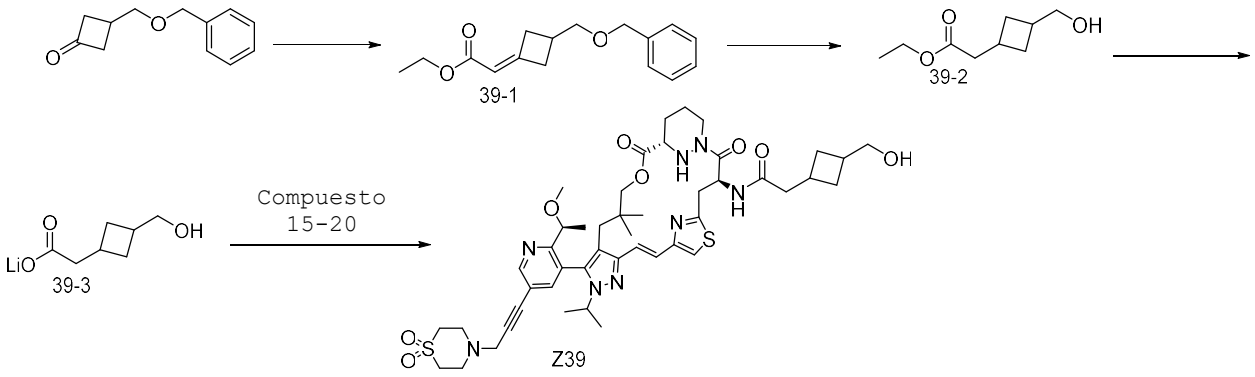
Ejemplo 10. Síntesis del Compuesto Z38



El ácido acético (7.20 mg, 0.120 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (57.04 mg, 0.150 mmol) y N,N-diisopropildiamina (0.030 ml, 0.180 mmol) se añadieron a una solución del compuesto 15-20 (23.79 mg, 0.03 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó por LCMS, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (método 2 de ácido fórmico) para dar formiato de N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-isopropil-(R_a)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-

pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)acetamida (Z38, 4.46 mg, rendimiento: 17.84 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 835.3.

Ejemplo 11. Síntesis del Compuesto Z39



Etapa 1: Se añadió hidruro de sodio (0.50 g, 12.61 mmol) a 30.0 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añadió gota a gota una solución de fosfonoacetato de trietilo (2.83 g, 12.61 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C Después de 1 h de reacción, se añadió una solución de 3-(benciloxi)metil)ciclobutan-1-ona (2.0 g, 10.513 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de que completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se hizo reaccionar durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida para eliminar el

disolvente para dar el compuesto 39-1 (2.26 g, rendimiento: 82.58 %).

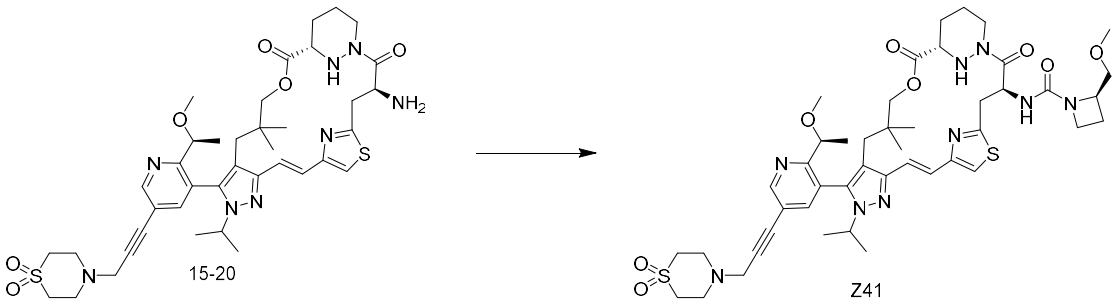
Etapa 2: Se añadió Pd/C (0.6 g) a una solución del compuesto 39-1 (2.26 g, 8.681 mmol) en etanol (20.0 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3-12 h bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que se completó la reacción como se monitoriza mediante LCMS, la solución se filtró, y el filtrado se secó a presión reducida para dar el compuesto 39-2 (1.53 g, producto crudo).

Etapa 3: Se añadió hidróxido de litio (250.0 mg, 10.42 mmol) a una solución del compuesto 39-2 (300 mg, 0.1742 mmol) en tetrahidrofurano/agua (6.0 ml/1.0 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida para eliminar el disolvente para dar el compuesto 39-3 (0.45 g, producto crudo), que se usó directamente en la siguiente etapa. ES-API: $[M-18+H]^+$ = 127.1.

Etapa 4: El compuesto 39-3 (17.3 mg, 0.120 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (57.04 mg, 0.150 mmol) y N,N-diisopropildiamina (0.030 ml, 0.180 mmol) se añadieron a una solución del compuesto 15-20

(23.79 mg, 0.03 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó por LCMS, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2-(3-(hidroximetil)ciclobutil)acetamida (Z39, 10.41 mg, rendimiento: 37.74 %). ES-API: $[M+H]^{+}$ = 919.4.

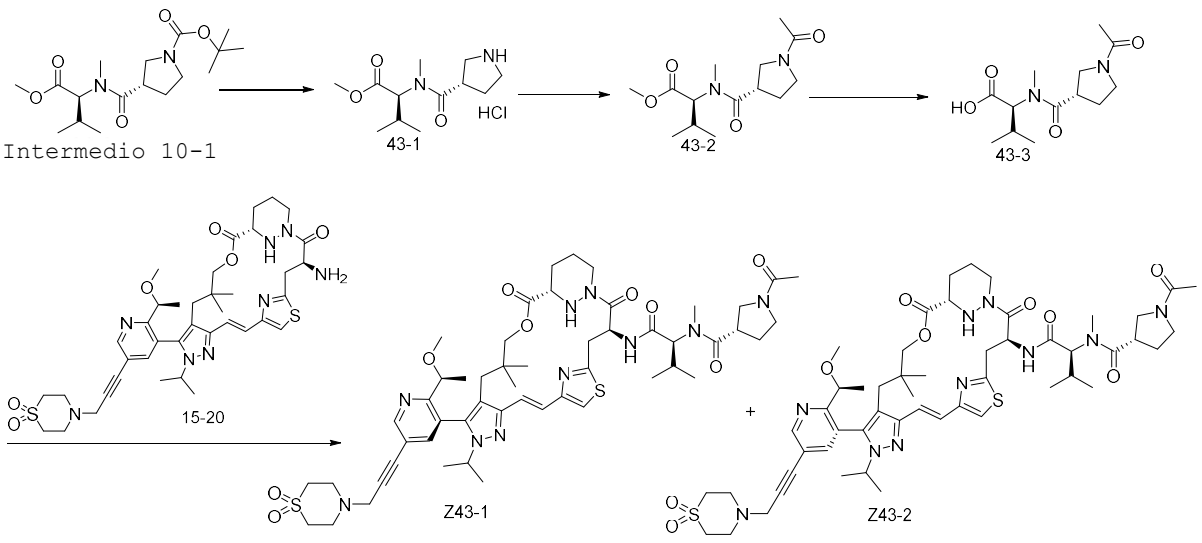
Ejemplo 12. Síntesis del compuesto Z41



Etapa 1: El compuesto 15-20 (22 mg, 0.028 mmol) y DIPEA (17.93 mg, 0.139 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) y se añadió cloroformiato de nitrofenilo (8.39 mg, 0.042 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó en baño de hielo durante 0.5 h. A

continuación, se añadió clorhidrato de (2R)-2-(metoximetil)-azetidina (7.64 mg, 0.055 mmol) y el sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el diclorometano. Se añadió agua (10 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml × 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (2*R*)-*N*-((4^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)prridin-3-il)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2-(metoximetil)azetidina-1-carboxamida (Z41, 5 mg, 0.005 mmol, rendimiento: 17.99 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^{+}$ = 920.3.

Ejemplo 13. Síntesis de los Compuestos Z43-1 y Z43-2



Etapa 1: El compuesto intermedio 10-1 (500 mg, 1.460 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió una solución cloruro de hidrógeno/dioxano 4.0 M (10 ml, 40.000 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto 43-1 (407 mg, rendimiento: 100 %), clorhidrato, como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 243.2. (Base libre)

Etapa 2: El compuesto 43-1 (407 mg, 1.460 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (566 mg, 4.380 mmol) se disolvieron en diclorometano (15 ml) y se añadió anhídrido acético (224 mg, 2.190 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió diclorometano (25 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico diluido 1 M (20 ml), una solución saturada de

bicarbonato de sodio (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-10 %) para dar el compuesto 43-2 (300 mg, rendimiento: 72.3 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 285.2.

Etapa 3: El compuesto 43-2 (300 mg, 1.055 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (88 mg, 2.110 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con diclorometano (40 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 43-3 (220 mg, rendimiento: 77.1 %) como un líquido incoloro. ES-API: $[M+H]^+$ = 271.1.

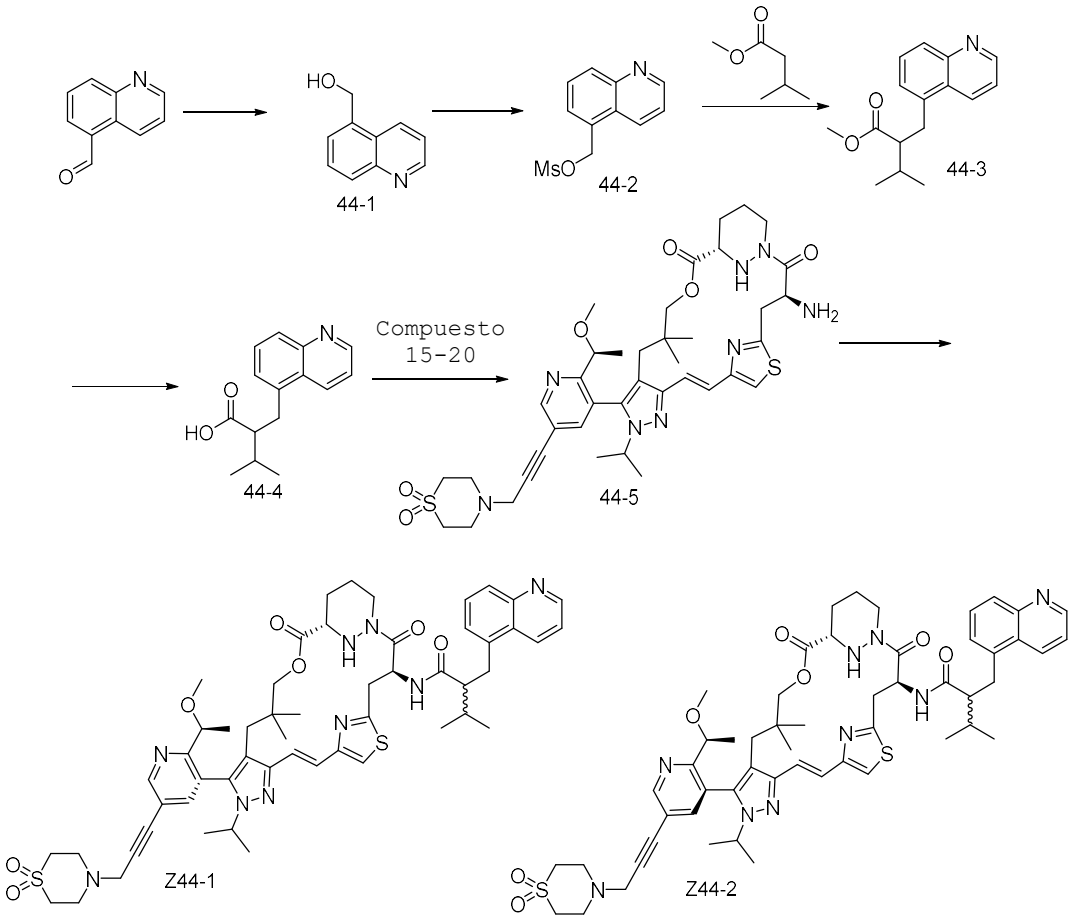
Etapa 4: El compuesto 15-20 (20 mg, 0.025 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml), y se añadieron el compuesto 43-3 (14 mg, 0.050 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (14 mg, 0.038 mmol), y N,N'-diisopropiletilamina (16 mg, 0.126 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con

diclorometano (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (3S)-1-acetil-N-((2S)-1-(((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxotiomorfolinil)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilpirrolidina-3-carboxamida (Z43-1, 6 mg, tiempo de retención: 6.51 min, rendimiento: 22.8 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 1045.3.

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (3S)-1-acetil-N-((2S)-1-(((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(S_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxotiomorfolinil)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilpirrolidina-3-carboxamida (Z43-2,

3 mg, tiempo de retención: 6.73 min, rendimiento: 11.5 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 1045.3.

Ejemplo 14. Síntesis de los Compuestos Z44-1 y Z44-2



Etapa 1: Se añadió borohidruro de sodio (0.66 g, 17.561 mmol) a una solución de quinolina-5-carbaldehído (2.30 g, 14.63 mmol) en metanol (50.0 ml) bajo un baño de agua helada a 0-5 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la

mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con salmuera saturada (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 44-1 (2.0 g, rendimiento: 85.85 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 160.1.

Etapa 2: Se añadieron gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.51 g, 13.19 mmol) y trietilamina (2.67 g, 26.38 mmol) a una solución del compuesto 44-1 (1.40 g, 8.795 mmol) en diclorometano (30.0 ml) bajo agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua (50.0 ml). Las dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml × 2). La capa orgánica recogida se lavó con salmuera saturada (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (99:1-95:5, diclorometano/metanol, v/v) para dar el compuesto 44-2 (600 mg, rendimiento: 28.75 %). ES-API: $[M-OMs +MeCN+H]^+$ = 178.3.

Etapa 3: Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (0.95 ml, 1.897 mmol) a una solución de 3-metilbutanoato de metilo (0.22 g, 1.897 mmol) en tetrahidrofurano (5.0 ml) a -70 °C, y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h. Después se añadió gota a gota una

solución del compuesto 44-2 (0.30 g, 1.264 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La solución se agitó adicionalmente a -70 °C durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). Se añadieron cloruro de amonio saturado (25 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-20 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto 44-3 (70.0 mg, 0.272 mmol, rendimiento: 21.51 %) como un aceite amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 258.2.

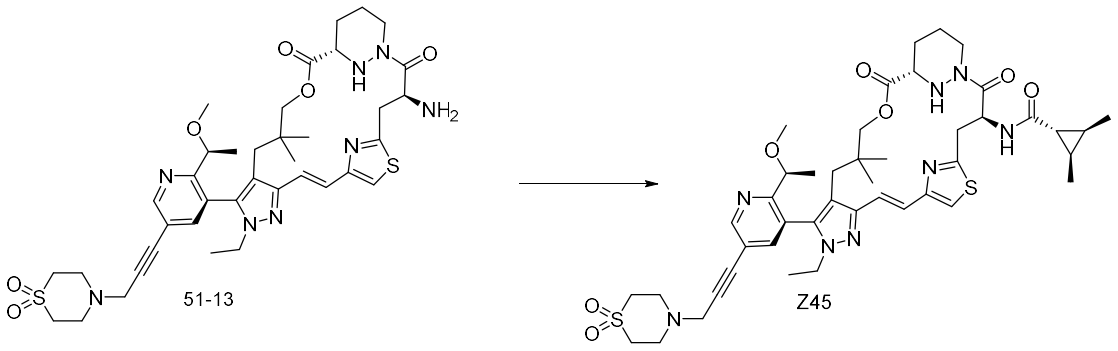
Etapa 4: Se añadió hidróxido de sodio (360.0 mg, 9.0 mmol) a una solución del compuesto 44-3 (70.0 mg, 0.291 mmol) en agua (10.0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La solución se ajustó a pH 5-6 bajo un baño de agua helada y se extrajo con diclorometano (30 ml), y la fase de diclorometano se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 44-4 (40.0) mg, rendimiento: 56.41 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 244.2.

Etapa 5: El compuesto 44-4 (10.71 mg, 0.044 mmol), hexafluorofosfato de O- (7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (15.0 mg, 0.040 mmol) y N,N-diisopropildiamina

(0.030 ml, 0.180 mmol) se añadieron a una solución del compuesto 15-20 (17.45 mg, 0.022) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó por LCMS, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (método 2 de ácido fórmico) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como formiato de N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-isopropil-(R_a)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metil-2-(quinolin-5-ilmetil)butanamida (Z44-1, 4.14 mg, rendimiento: 18.48 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 1018.3.

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como formiato de (2R)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-3-metil-2-(quinolin-5-ilmetil)butanamida (Z44-2, 3.21 mg, rendimiento: 14.33 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 1018.3.

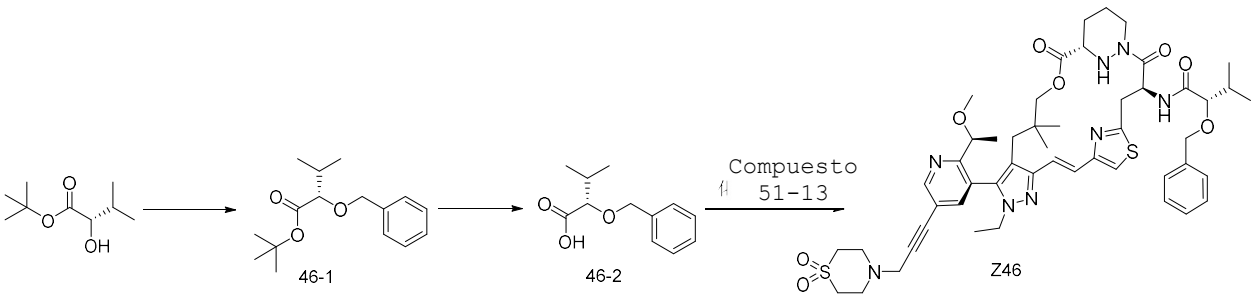
Ejemplo 15. Síntesis del Compuesto Z45



Etapa 1: El compuesto 51-13 (26 mg, 0.033 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml), y se añadieron ácido (1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (7.6 mg, 0.067 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (24.41 mg, 0.064 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (14.44 mg, 0.112 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó y se concentró, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método 2 de bicarbonato de amonio) para dar (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-*(R_a)*-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-

$8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6$-hexahidro-1^1H-10-oxo-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z45, 8 mg, 0.009 mmol, rendimiento: 27 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 875.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 3H), 4.07-3.94 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.63-3.55 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 4H), 3.07-2.99 (m, 4H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.68-1.60(m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.36 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 6H), 1.11-0.98 (m, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.33 (s, 3H).

Ejemplo 16. Síntesis del Compuesto Z46



Etapa 1: Se disolvió (S)-2-hidroxi-3-metilbutirato de terc-butilo (400 mg, 2.296 mmol) en tetrahidrofurano seco (2.0 ml) e hidruro

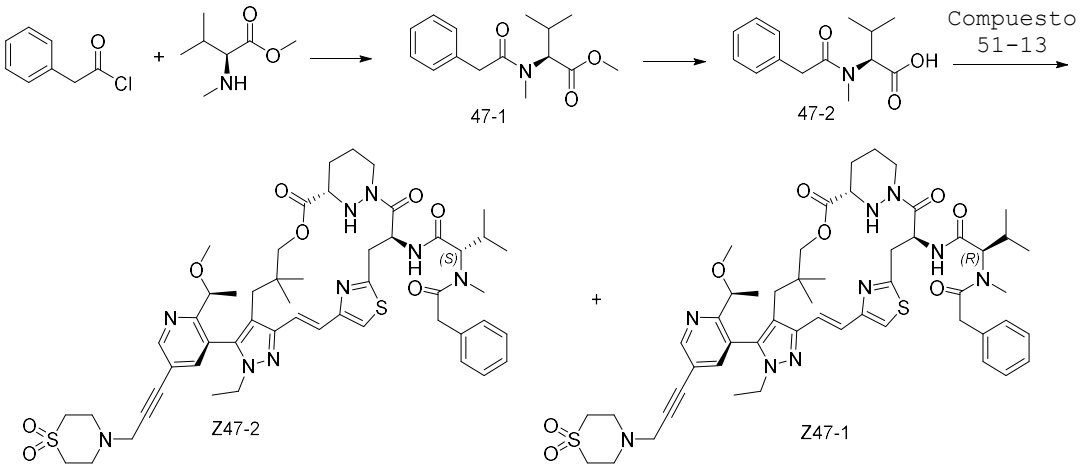
de sodio (275.48 mg, 6.887 mmol, pureza: 60 %) se añadió lentamente bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 10 min bajo un baño de hielo. Después se añadió gota a gota una solución de bromuro de bencilo (0.6 ml, 4.592 mmol) en tetrahidrofurano (2.0 ml) a la mezcla anterior, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (4.0 ml) gota a gota bajo un baño de hielo para inactivar la reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el compuesto 46-1 (289 mg, 1.093 mmol, rendimiento: 47.62 %). ES-API: $[M+23]^+$ = 287.2.

Etapa 2: El compuesto 46-1 (243 mg, 0.919 mmol) se disolvió en diclorometano (10.0 ml). Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (2.0 ml) a la solución anterior bajo un baño de hielo, y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se concentró repetidamente con diclorometano para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético para dar el compuesto 46-2 (175 mg, 0.84 mmol, rendimiento: 91.42 %). ES-API: $[M+23]^+$ = 231.1.

Etapa 3: El compuesto 46-2 (15.51 mg, 0.074 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron el compuesto 51-13 (29.0 mg, 0.030 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio (28.31 mg, 0.074 mmol) y *N*,*N*'-diisopropiletilamina (14.44 mg, 0.112 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-2-(benciloxi)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metilbutanamida (Z46, 10.63 mg, 0.011 mmol, rendimiento: 26.57 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 969.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 6H), 7.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.63 – 3.53 (m,

2H), 3.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 3.18 – 3.15 (m, 4H), 3.07 – 3.00 (m, 4H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.35 – 0.26 (m, 3H).

Ejemplo 17. Síntesis de los Compuestos Z47-1 y Z47-2



Etapa 1: Se disolvió N-metil-L-valinato de metilo (676.27 mg, 4.657 mmol) en diclorometano (5 ml), y se añadieron N,N'-diisopropiletilamina (1504.95 mg, 11.644 mmol) y cloruro de 2-fenilacetilo (600 mg, 3.881 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (10.0 ml) al sistema de reacción, y la

mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó y se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 47-1 (0.82 g, 3.105 mmol, rendimiento: 80 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 264.1.

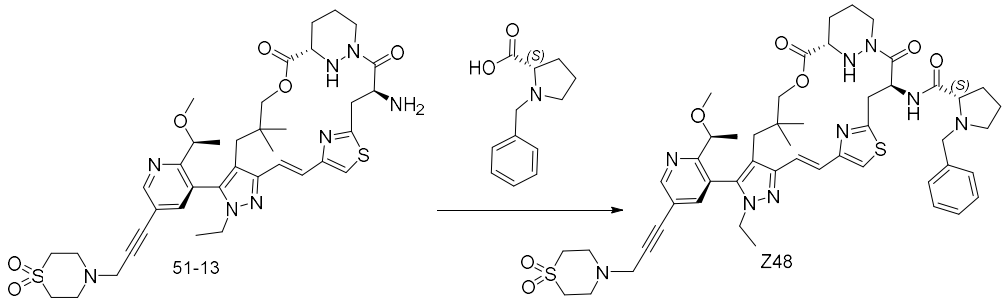
Etapa 2: El compuesto 47-1 (0.2 g, 0.759 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml), y se añadió hidróxido de litio (0.16 g, 3.797 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió lentamente ácido clorhídrico (1 M) para ajustar el pH del sistema de reacción a 3 bajo un baño de agua helada. Se añadió agua (10.0 ml) al sistema de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó, y se concentró para dar el compuesto 47-2 (189 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 250.1.

Etapa 3: El compuesto 51-13 (26 mg, 0.033 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron el compuesto 47-2 (24.00 mg, 0.096 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (24.41 mg, 0.064 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (14.44 mg, 0.112 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de

que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó, y se concentró, y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R$_{a}$)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxo-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metil-2-(N-metil-2-fenilacetamido)butanamida (Z47-1, 2.5 mg, rendimiento: 7.5 %, tiempo de retención: 7.02 min).

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (2R)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R$_{a}$)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxo-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metil-2-(N-metil-2-fenilacetamido)butanamida (Z47-2, 3.2 mg, rendimiento: 9.6 %, tiempo de retención: 7.10 min). ES-API: [M+H]$^{+}$ = 1010.2.

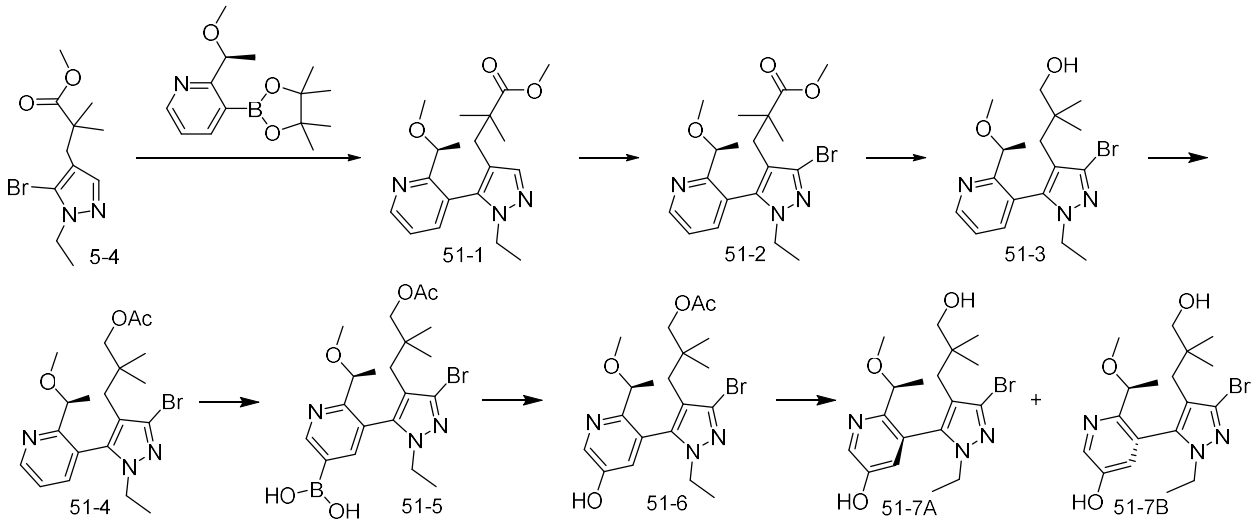
Ejemplo 18. Síntesis del Compuesto Z48

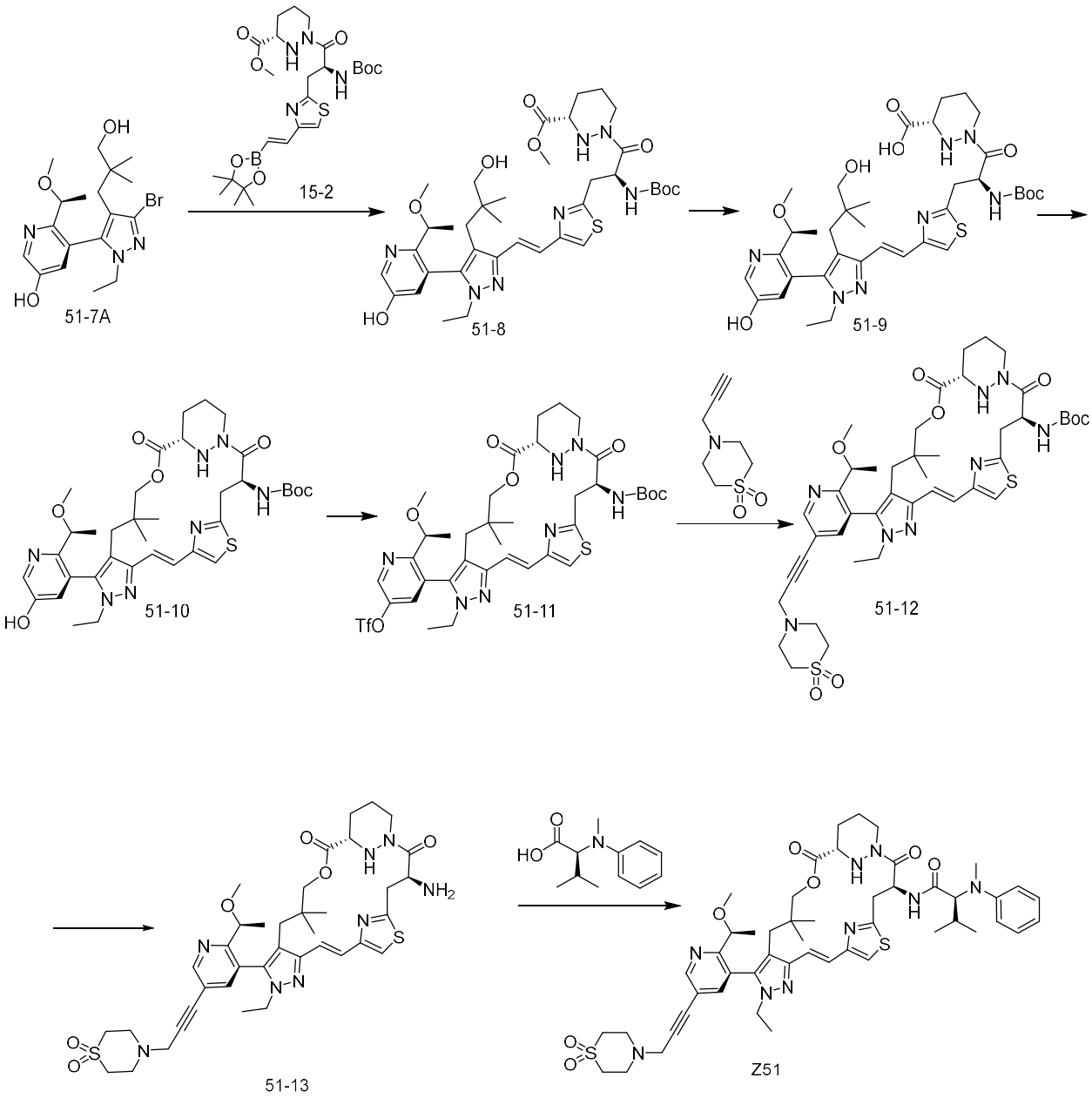


Etapa 1: El compuesto 51-13 (26 mg, 0.033 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml), y se añadieron ácido (1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (7.6 mg, 0.067 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (24.41 mg, 0.064 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (14.44 mg, 0.112 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó y se concentró, y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 2 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-1-bencil-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-*(R_a)*-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxotiomorfolina)-1-prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-

piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)pirrolidina-2-carboxamida (Z48, 10 mg, rendimiento: 32.3 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 966.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 5.60-5.52 (m, 1H), 5.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 5H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.37 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.16 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

Ejemplo 19. Síntesis del Compuesto Z51





Etapa 1: El compuesto 5-4 (7500 mg, 25.936 mmol) se disolvió en tolueno (90 ml), dioxano (30 ml) y agua (30 ml). Se añadieron fosfato de potasio (16515.72 mg, 77.809 mmol) y metanosulfoniloxi(diadamantil-n-butilfosfino)-2'-amino-1,1'-

bifenil-2-il) paladio(II) (1888.86 mg, 2.594 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 110 °C durante 5 h en un reactor de microondas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con agua (100 ml x 2). La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (100 x 2 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 51-1 (8700 mg, 25.185 mmol, rendimiento: 97.10 %) como un líquido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 346.1.

Etapa 2: El compuesto 51-1 (9000 mg, 26.054 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida, y se añadió bromosuccinimida (6955.95 mg, 39.081 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (400 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-40 %) para dar

el compuesto 51-2 (8200 mg, 19.233 mmol, rendimiento: 73.82 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 424.1, 426.1.

Etapa 3: El compuesto 51-2 (8000 mg, 18.853 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (80 ml, 80.000 mmol, solución de n-hexano 1 M) a la solución anterior bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una cantidad apropiada de tetrahidrofurano (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente agua (3.2 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (3.2 ml), seguida de la adición de agua (8 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min, y se añadió sulfato de sodio anhidro (50 g). La mezcla se agitó durante 15 min y después se filtró para eliminar las sales. La torta filtrante se lavó con acetato de etilo (1000 ml), se concentró y se secó para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano = 0-3 %) para dar el compuesto 51-3 (5500 mg, 13.877 mmol, rendimiento: 73.61 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 396.1, 398.1.

Etapa 4: El compuesto 51-3 (5500 mg, 13.403 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5370.52 mg, 41.632 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (163.74 mg, 1.340 mmol) se disolvieron en diclorometano (100 ml). Se añadió lentamente anhidrido acético (1.955 ml, 20.816 mmol) a la solución anterior a 0 °C Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 0 °C durante media hora. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 51-4 (5200 mg, 11.495 mmol, rendimiento: 85.76 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 438.1, 440.1.

Etapa 5: El compuesto 51-4 (4200 mg, 9.581 mmol), bis(pinacolato)diboro (4136.08 mg, 16.288 mmol), dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (321.78 mg, 0.479 mmol), y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (257.15 mg, 0.958 mmol) se disolvieron en ciclohexano (100 ml). El sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 17 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se

concentró para dar el compuesto 51-5 (4620 mg, producto crudo) como un líquido oleoso negro. ES-API: $[M+H]^+$ = 482.1, 484.1.

Etapa 6: El compuesto 51-5 (4620 mg, producto crudo) se disolvió en acetonitrilo (100 ml), y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (3.257 ml, 28.738 mmol) bajo un baño de hielo. El sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 51-6 (3800 mg, 8.363 mmol, rendimiento en dos etapas: 87.29 %) como un líquido aceitoso amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 454.1, 456.1.

Etapa 7: El compuesto 51-6 (3500 mg, 7.703 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió hidróxido de litio (1292.87 mg, 30.812 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a acidez débil (aproximadamente pH 6) con ácido clorhídrico diluido

(1 M). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-100 %) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos fue (R_a)-5-(3-bromo-1-etil-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-5-il)-6-((S) -1-metoxietil)piridin-3-ol (51-7A, 1800 mg, 4.365 mmol, rendimiento: 56.67 %) (acetato de etilo, R_f = 0.5) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 412.1, 414.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

La estructura del otro compuesto isomérico fue (S_a)-5-(3-bromo-1-etil-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-5-il)-6-((S) -1-metoxietil)piridin-3-ol (51-7B, 1000 mg, 2.425 mmol, rendimiento: 31.48 %) (acetato de etilo, R_f = 0.3) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 412.1, 414.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (d, *J* =

10.8 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

Etapa 8: El compuesto 51-7A (1800 mg, 4.365 mmol) se disolvió en tolueno (30 ml), se añadieron dioxano (10 ml) y agua (10 ml), y fosfato de potasio (2316.52 mg, 10.914 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (426.28 mg, 0.655 mmol), y (S)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3.2-dioxaborolan-2-il)vinil)tiazol-2-il)propanoil) hexahidropiridazina-3-carboxilato (3604.63 mg, 6.548 mmol). El sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 51-8 (2800 mg, 3.704 mmol, rendimiento: 84.85 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 756.3.

Etapa 9: El compuesto 51-8 (2800 mg, 3.704 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml), y se añadió hidróxido de

litio monohidrato (248.67 mg, 5.926 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 51-9 (2700 mg, producto crudo) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 742.3.

Etapa 10: el compuesto 51-9 (2700 mg, producto crudo) se disolvió en diclorometano (100 ml), y se añadieron clorhidrato de 1- (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (19534 mg, 101.90 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2459 mg, 18.20 mmol) y diisopropiletilamina (19 ml, 109 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico diluido (0.5 M, 20 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 51-10 (1000 mg, 1.381 mmol, rendimiento en dos etapas: 37.3 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 724.3.

Etapa 11: El compuesto 51-10 (700 mg, 0.967 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), y se añadieron trietilamina (0.403 ml, 2.901 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (518.18 mg, 1.450 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-3 %) para dar el compuesto 51-11 (800 mg, 0.935 mmol, rendimiento: 96.65 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 856.3.

Etapa 12: El compuesto 51-11 (750 mg, 0.876 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 ml). Se añadieron a la solución anterior a temperatura ambiente 1,1-dióxido de 4-(prop-2-in-1-il)tiomorfolina (455.36 mg, 2.629 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (123.00 mg, 0.175 mmol), yoduro de cobre(I) (66.75 mg, 0.350 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (339.75 mg, 2.629 mmol) y cloruro de litio (148.57 mg, 3.505 mmol). Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h bajo atmósfera de argón. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo

(30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml x 2), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-3 %) para dar el compuesto 51-12 (700 mg, 0.794 mmol, rendimiento: 90.69 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 879.3.

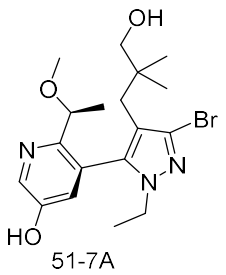
Etapa 13: El compuesto 51-12 (33 mg, 0.038 mmol) se disolvió en metanol (0.5 ml). Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1.0 ml) se añadió lentamente gota a gota a la solución anterior bajo un baño de hielo, y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y acetato de etilo (10 ml x 2) se añadieron lentamente gota a gota al clorhidrato anterior para su extracción. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (5 ml x 2), se secó y se concentró para dar el compuesto 51-13 (29 mg, 0.037 mmol, rendimiento: 96.7 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 779.2.

Etapa 14: El compuesto 51-13 (25 mg, 0.032 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml). Se añadieron a la solución anterior N-metil-N-fenil-L-valina (10 mg, 0.05 mmol; preparada siguiendo el método de Journal of the American Chemical Society, 1998, vol. 120, núm.

48, pág. 12459-12467), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (16 mg, 0.042 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (16 mg, 0.124 mmol). Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el diclorometano. Se añadió agua (10 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml × 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método de ácido trifluoroacético) para dar (2*S*)-*N*-((4^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolina)prop-1-in-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolecyclotridec-2-en-6-il)-3-metil-2-(metil(fenil)amino)butanamida (Z51, 8 mg, 0.007 mmol, rendimiento: 23.10 %), trifluoroacetato, como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 968.3.

Cultivo de monocristal del intermedio 51-7A

5-(3-bromo-1-etil-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1*H*-pirazol-5-il)-6-((S)-1-metoxietil)piridin-3-ol



51-7A

Se disolvieron 5 mg del intermedio 51-7A en 1 ml de solución de acetonitrilo, y la solución se volatilizó lentamente a temperatura ambiente durante 24 h para dar un cristal columnar. La prueba de difracción de monocristal de rayos X se realizó usando un instrumento Bruker D8 Venture. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación y en la Figura 2. Figura 2 muestra un diagrama elipsoide de la estructura molecular tridimensional, que contiene una molécula de agua de cristalización.

Análisis de estructura y proceso de refinamiento:

Los datos de difracción se integraron y redujeron usando el programa SAINT, seguido de la corrección empírica de absorción usando el programa SADABS. Se resolvió la estructura de monocristal mediante el método directo usando SHELXT2014 y se refinó mediante el método de cuadrados mínimos. Para el refinamiento de los átomos de hidrógeno se adoptó el cálculo isotrópico: los átomos de hidrógeno unidos a N se localizaron a partir de la densidad residual

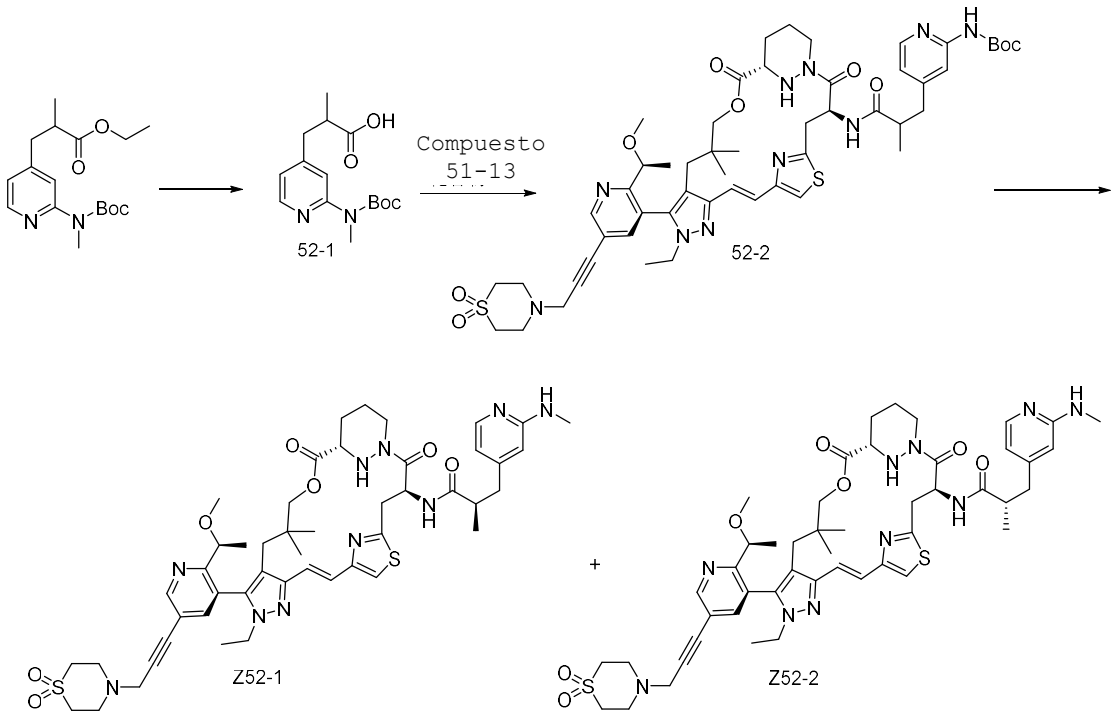
de electrones, mientras que los de enlaces C-H se añadieron geométricamente y se refinaron usando un modelo de conducción. La constante de Flack fue 0.069 (16). C14 en la Figura 2 está en configuración S. La quiralidad axial en las posiciones C4-C5 está en configuración R_a.

Tabla 2

Fórmula molecular	$C_{18}H_{26}BrN_3O_3 \cdot H_2O$
Peso molecular	M_r = 430.34
Forma	Bloque, incoloro
Sistema de cristal	Monoclínica
Grupo espacial	$P2_1$
Parámetro de celda unitaria	a = 10.8029 (3) Å; b = 8.1107 (2) Å; c = 12.3214 (3) Å
Volumen de celda unitaria	V = 983.73 (4) Å^3
Número de molécula en la celda unitaria	Z = 2
Dimensión de la celda unitaria	0.12 × 0.06 × 0.05 mm
Número de electrones en la celda unitaria	F(000) = 448
Cálculo de la densidad	D_x = 1.453 Mg m^{-3}
Fuente de radiación y longitud de onda	Radiación Cu Ka, l = 1.54178 Å
Determinación del número de puntos de difracción de la celda unitaria	Parámetros de celda a partir de 7110 reflexiones
Rango para la recopilación de datos	θ= 5.5–63.6°

Coeficiente de absorción	μ= 3.08 mm^{-1}
Temperatura	T = 170 K

Ejemplo 20. Síntesis de los Compuestos Z52-1 y Z52-2



Etapa 1: Se disolvió 3-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)piridin-4-il)-2-metilpropionato de etilo (80 mg, 0.248 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml), y se añadió hidróxido de litio (31.24 mg, 0.744 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió lentamente ácido clorhídrico (1 M) para ajustar el pH del sistema de reacción a 3 bajo un baño de agua helada. Se añadió agua (10.0 ml) al sistema de reacción, y la

mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó, y se concentró para dar el compuesto 52-1 (73 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 295.1.

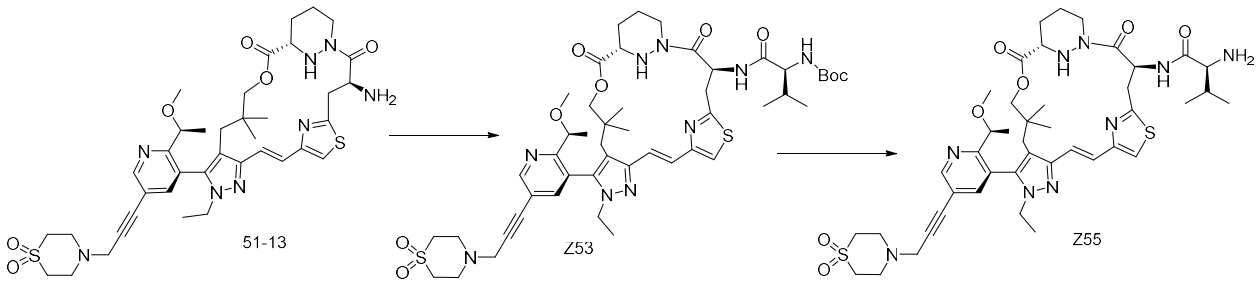
Etapa 2: El compuesto 51-13 (26 mg, 0.033 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron el compuesto 52-1 (28.0 mg, 0.096 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (26.9 mg, 0.064 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (14.44 mg, 0.112 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó, y se concentró para dar el compuesto 52-2 (40.64 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 1037.3.

Etapa 3: El compuesto 52-2 (40.64 mg, producto crudo) se disolvió en metanol (0.5 ml). Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1.0 ml) se añadió lentamente gota a gota a la solución anterior bajo un baño de hielo, y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato.

Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y acetato de etilo (10 ml x 2) se añadieron lentamente gota a gota al clorhidrato anterior para su extracción. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada (5 ml x 2), y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 2 de bicarbonato de amonio) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (2R)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(*R*$_{a}$)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolina)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxo-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2-metil-3-(2-(metilamino)piridin-4-il)propanamida) (Z52-1, 4 mg, rendimiento: 11.05 %, tiempo de retención: 6.85 min). ES-API: $[M+H]^{+}$ = 956.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.35-6.29 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 4H), 3.16-3.05 (m, 6H), 3.00-2.95 (m, 6H), 2.85-2.76 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.36 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.15 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.30 (s, 3H).

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R$_a$)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolina)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxo-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-2-metil-3-(2-(metilamino)piridin-4-il)propanamida) (Z52-2, 3 mg, rendimiento: 8.29 %, tiempo de retención: 6.92 min). ES-API: $[M+H]^+$ = 955.2.

Ejemplo 21. Síntesis de los Compuestos Z53 y Z55



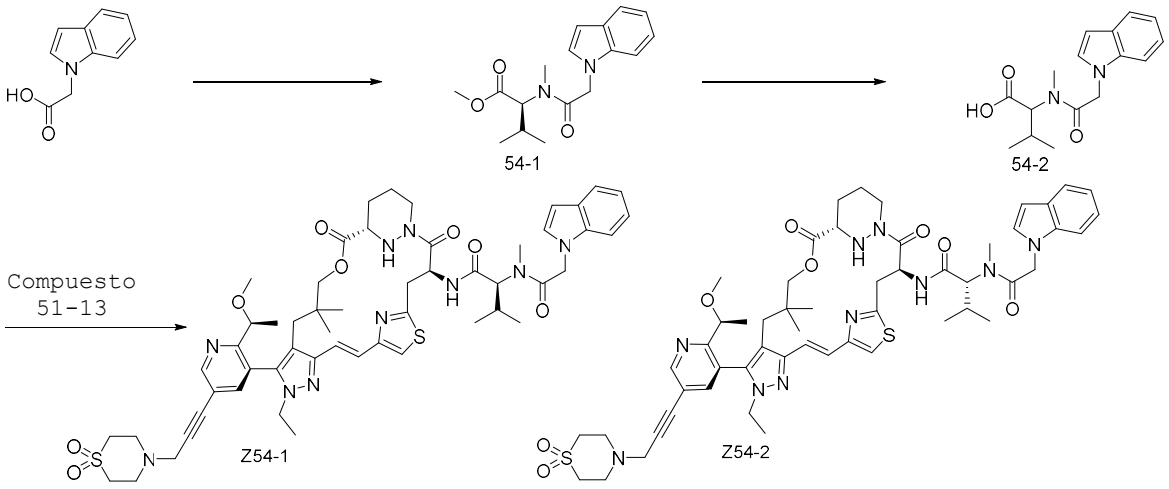
Etapa 1: El compuesto 51-13 (29 mg, 0.037 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (8.04 mg, 0.037 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (28.31 mg, 0.074 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (14.44 mg, 0.112 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de

que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó, y se concentró para obtener la mitad de un producto crudo (10 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. La otra mitad del producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-1-(((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1-propin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (Z53, 5.42 mg, 0.006 mmol, rendimiento: 14.98 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 979.3.

Etapa 2: El compuesto Z53 (10 mg, 0.010 mmol) se disolvió en metanol (1.0 ml), y una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1.0 ml) se añadió lentamente gota a gota bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-2-amino-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1-propin-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-

3-il)-11^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metilbutanamida (Z55, 5.73 mg, 0.007 mmol, rendimiento: 63.81 %). ES-API: $[M+H]^{+}$ = 878.2.

Ejemplo 22. Síntesis de los Compuestos Z54-1 y Z54-2



Etapa 1: Se disolvió ácido 2-(1H-indol-1-il)acético (900 mg, 5.137 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.0 ml) y se añadieron N-metil-L-valinato (1.4 g, 7.706 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2.34 g, 6.165 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (1.99 g, 15.412 mmol). El sistema se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se

extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo): 0-45 %) para dar el compuesto 54-1 (1.17 g, 3.869 mmol, rendimiento: 75.32 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 303.3.

Etapa 2: El compuesto 54-1 (1.12 g, 3.704 mmol) se disolvió en metanol (4.0 ml) y agua (1.0 ml). Se añadió lentamente hidróxido de litio anhidro (0,78 g, 18.520 mmol) a la solución anterior bajo un baño de hielo, y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, se añadió lentamente ácido clorhídrico 1 M gota a gota bajo un baño de hielo hasta que el pH fue aproximadamente 6, y la mezcla resultante se extrajo con agua (3 ml) y acetato de etilo (5 ml × 2). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (5 ml x 2), se secó y se concentró para dar el compuesto 54-2 (1.07 g, 3.201 mmol, rendimiento: 86.26 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 289.1.

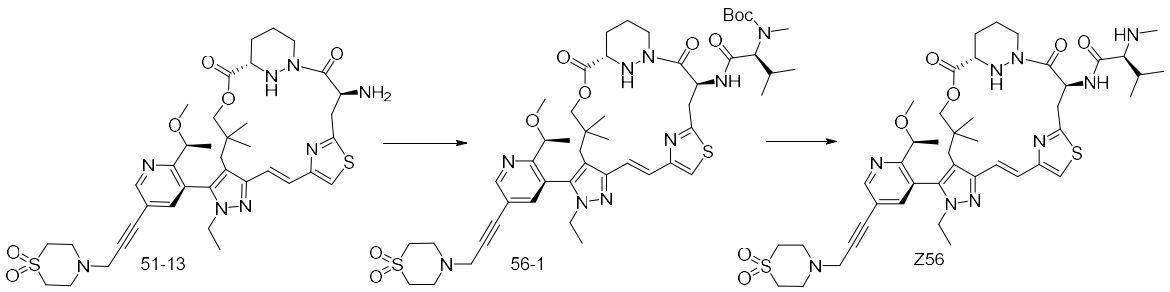
Etapa 3: El compuesto 54-2 (8.65 mg, 0.30 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron el compuesto 51-13 (23.0 mg, 0.030 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (22.45 mg, 0.059 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (11.45 mg, 0.089 mmol). El sistema de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (2S)-2-(2-(1H-indol-1-il)-N-metilacetamido)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metilbutanamida (Z54-1, 3.98 mg, 0.004 mmol, rendimiento: 12.64 %, tiempo de retención: 7.734 min).

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (2R)-2-(2-(1H-indol-1-il)-N-metilacetamido)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metilbutanamida (Z54-2, 6.20 mg, 0.006 mmol, rendimiento: 19.70 %,

tiempo de retención: 7.897 min). ES-API: $[M+H]^+$ = 1049.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.46 – 6.40 (m, 1H), 5.65 – 5.55 (m, 1H), 5.30 – 5.09 (m, 3H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.09 (s, 2H), 3.06 – 3.00 (m, 4H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 2.35 -2.26 (m, 1H), 2.24 -2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.92 (s, 1H), 0.86 – 0.76 (m, 5H), 0.36 -0.27 (m, 3H).

Ejemplo 23. Síntesis del Compuesto Z56

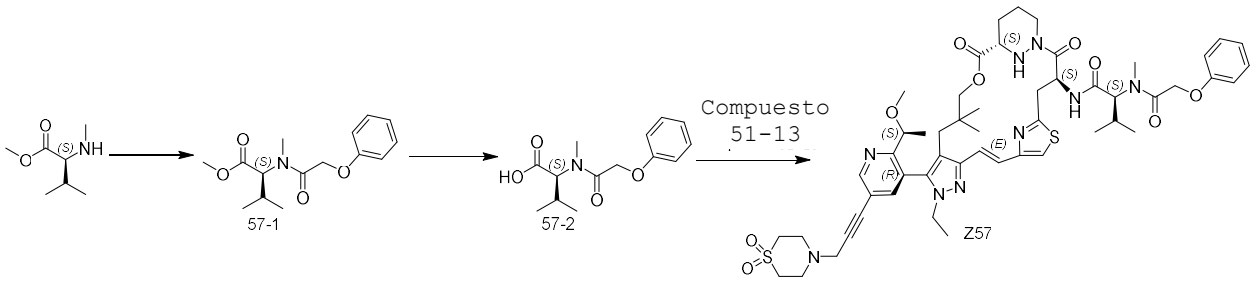


Etapa 1: El compuesto 51-13 (29 mg, 0.037 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-L-valina (17.22 mg, 0.074 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-

azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (28.31 mg, 0.074 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (14.44 mg, 0.112 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó y se concentró para dar el compuesto 56-1 (32 mg, 0.032 mmol, rendimiento: 87.16 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 992.3.

Etapa 2: El compuesto 56-1 (32 mg, 0.032 mmol) se disolvió en metanol (4.0 ml), y se añadió lentamente gota a gota una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1.0 ml) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.0 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^5-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (Z56, 16.5 mg, 0.018 mmol, rendimiento: 57.35 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 892.3.

Ejemplo 24. Síntesis del Compuesto Z57



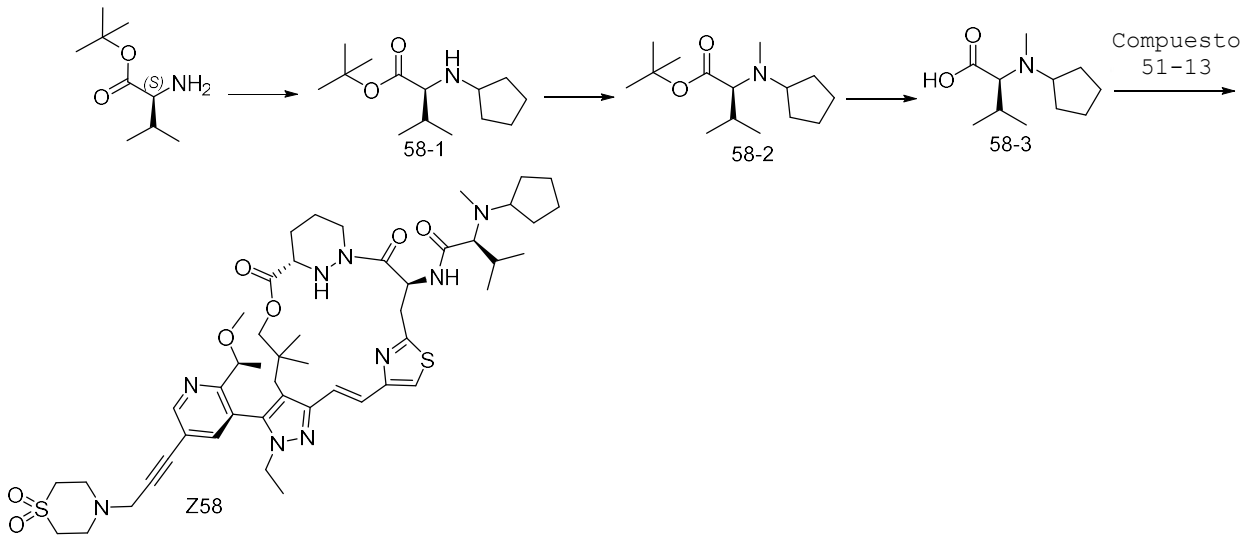
Etapa 1: Se mezclaron N-metil-L-valinato de metilo (300 mg, 2.066 mmol) y DIPEA (1599.17 mg, 12.397 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió lentamente cloruro de (fenoxi)acetilo (704.92 mg, 4.132 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de que completó la reacción, se vertieron 30 ml de acetato de etilo en la mezcla y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con 15 ml de agua y 15 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-80 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto 57-1 (300 mg, rendimiento: 51.98 %), ES-API $[M+H]^+$ = 280.1.

Etapa 2: El compuesto 57-1 (50 mg, 0.179 mmol), hidróxido de litio (15.02 mg, 0.358 mmol) y agua (2 ml) se mezclaron en metanol (5 ml)

y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. Después de que se completó la reacción, se añadió una cantidad adecuada de ácido clorhídrico diluido (1 M) para ajustar el pH a una acidez débil y la mezcla se concentró para obtener el compuesto crudo 57-2, ES-API [M+H]+ = 266.2.

Etapa 3: El compuesto 51-13 (20 mg, 0.026 mmol), el compuesto crudo 57-2 y DIPEA (9.96 mg, 0.077 mmol) se mezclaron en diclorometano (3 ml), y HATU (19.52 mg, 0.051 mmol) se añadió lentamente a la solución. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de que se completó la reacción, se vertieron 30 ml de acetato de etilo en la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con 15 ml de agua y 15 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (bicarbonato de amonio 1) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-yl)-3-metil-2-(N-metil-2-fenoxiacetamido)butanamida (Z57, 5 mg, rendimiento: 18.70 %, pureza: 98 %). ES-API $[M+H]^+$ = 1026.4.

Ejemplo 25. Síntesis del Compuesto Z58



Etapa 1: Se añadió diclorometano (20 ml) a un matraz que contenía L-valinato de terc-butilo (1.5 g, 8.658 mmol), y después se añadieron ciclopentanona (1.46 g, 17.315 mmol), acetato de sodio (1.07 g, 12.986 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (4.57 g, 21.644 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo /éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 58-1 (700 mg, rendimiento: 33.50 %).

Etapa 2: Se añadió acetonitrilo (10 ml) a un matraz que contenía el compuesto 58-1 (700 mg, 2.898 mmol), y después se añadieron carbonato de potasio (800 mg, 5.8 mmol) y yodometano (1.23 g,

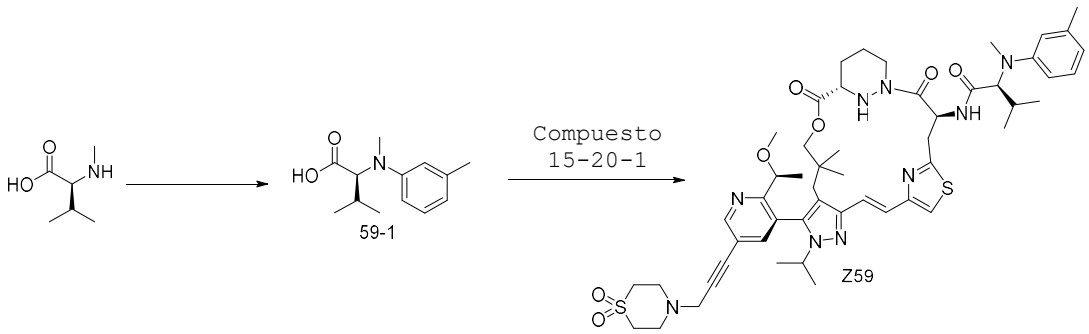
8.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto 58-2 (739 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 256.3.

Etapa 3: Se añadió diclorometano (2 ml) a un matraz que contenía el compuesto 58-2 (739 mg, 2.898 mmol), y después se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 0.315 mmol) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. El compuesto oleoso amarillo resultante se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo /éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 58-3 (461 mg, rendimiento: 80 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 200.1.

Etapa 4: El compuesto 51-13 (20 mg, 0.026 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron el compuesto 58-3 (19.0 mg, 0.096 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (20.0 mg, 0.051 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (9.96 mg, 0.077 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (5.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (10.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera

saturada (5.0 ml × 3), se secó y se concentró, y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 2 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-2-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-*(Ra)*-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolina)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolciclotridec-2-en-6-il)-3-metilbutanamida (Z58, 4.6 mg, rendimiento: 18.42 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 960.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.80 (d, *J*=4.0, 1H), 8.27 (d, *J*=8.0, 1H), 7.81 (d, *J*=4.0, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (q, *J*=12.0, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 5.02 (d, *J*=12.0, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (q, *J*=12.0, 2H), 3.27-3.20 (m, 5H), 3.16-3.10 (m, 5H), 3.03-2.95 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 3H), 1.36 (d, *J*=8.0, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.15 (t, *J*=8.0, 3H), 0.90 (d, *J*=4.0, 3H), 0.85-0.75 (m, 6H), 0.30 (s, 3H).

Ejemplo 26. Síntesis del Compuesto Z59



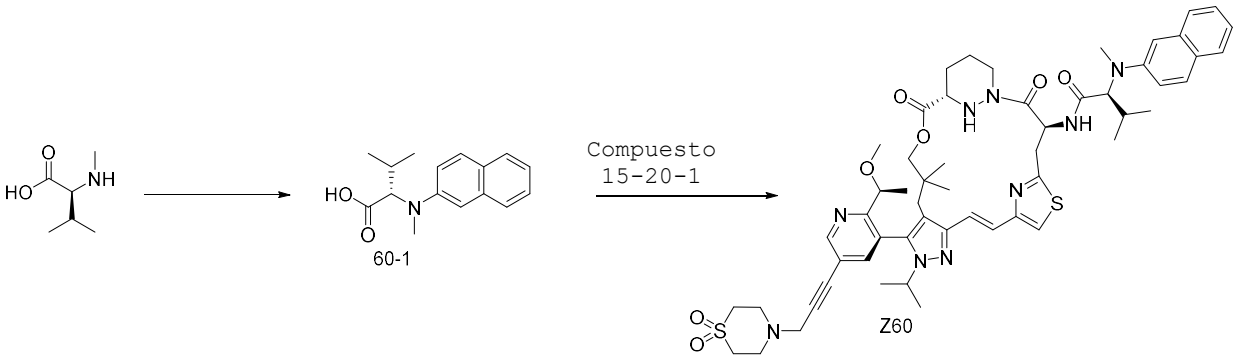
Etapa 1: Se disolvió metil-L-valina (1.0 g, 7.623 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (9.0 ml), y después se añadieron yoduro de cobre (I) (217.77 mg, 1.143 mmol), 1-yodo-3-metilbenceno (1.994 g, 9.148 mmol) y carbonato de potasio (2.107 g, 15.246 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo. La torta filtrante se añadió después a agua (4.0 ml), se ajustó a aproximadamente pH 6 con ácido clorhídrico 1 M bajo un baño de hielo, y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1) (8.0 ml × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo): 0-65 %) para dar el compuesto 59-1 (272 mg, 1.229 mmol, rendimiento: 16.12 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 222.3.

Etapa 2: El compuesto 59-1 (8.37 mg, 0.038 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron el compuesto 15-20-1

(15.0 mg, 0.019 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (14.38 mg, 0.038 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (7.33 mg, 0.057 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método de ácido fórmico 1) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{5}-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-3-metil-2-(metil(m-tolil)amino)butanamida (Z59, 3.88 mg, 0.004 mmol, rendimiento: 20.50 %), formiato. ES-API: $[M+H]^+$ = 996.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.24 -7.19 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.46 – 5.37 (m, 1H), 5.06 – 5.00 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 4.27 -4.17 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 6H), 3.05 – 2.98 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 2.05

– 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.50 – 1.45 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.20 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 – 0.75 (m, 6H), 0.35 – 0.25 (m, 3H).

Ejemplo 27. Síntesis del Compuesto Z60



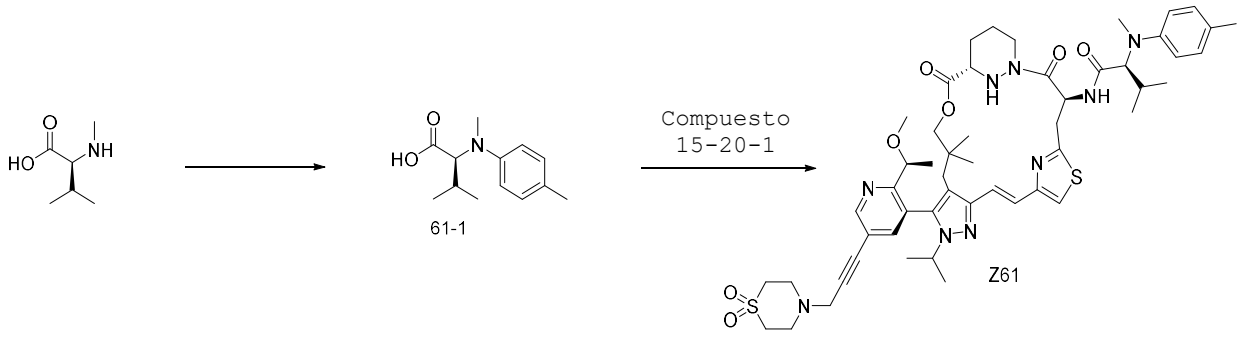
Etapa 1: Se disolvió metil-L-valina (1.0 g, 7.623 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (10.0 ml) y después se añadieron yoduro de cobre (I) (217.77 mg, 1.143 mmol), 2-bromonaftaleno (3.157 g, 15.246 mmol) y carbonato de potasio (2.107 g, 15.246 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo. La torta filtrante se añadió después a agua (4.0 ml), se ajustó a aproximadamente pH 6 con ácido clorhídrico 1 M bajo un baño de hielo, y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol

(10:1) (8.0 ml × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo): 0-65 %) para dar el compuesto 60-1 (19 mg, 0.074 mmol, rendimiento: 0.97 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 258.1.

Etapa 2: El compuesto 60-1 (4.87 mg, 0.019 mmol) se disolvió en diclorometano (2.0 ml) y se añadieron el compuesto 15-20-1 (15.0 mg, 0.019 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (14.38 mg, 0.038 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (7.33 mg, 0.057 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de ácido fórmico) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^5-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-3-metil-2-(metil(naftalen-1-il)amino)butanamida (Z60, 5.15 mg, 0.005 mmol, rendimiento: 26.37 %), formiato. ES-API: $[M+H]^+$ = 1032.3. ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 4H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 4H), 5.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.60 -3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.06 -3.01 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.05 -1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51 – 1.47 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.30 – 1.20 (m, 4H), 1.05 – 0.95 (m, 6H), 0.87- 0.72 (m, 7H), 0.35 – 0.23 (m, 3H).

Ejemplo 28. Síntesis del Compuesto Z61



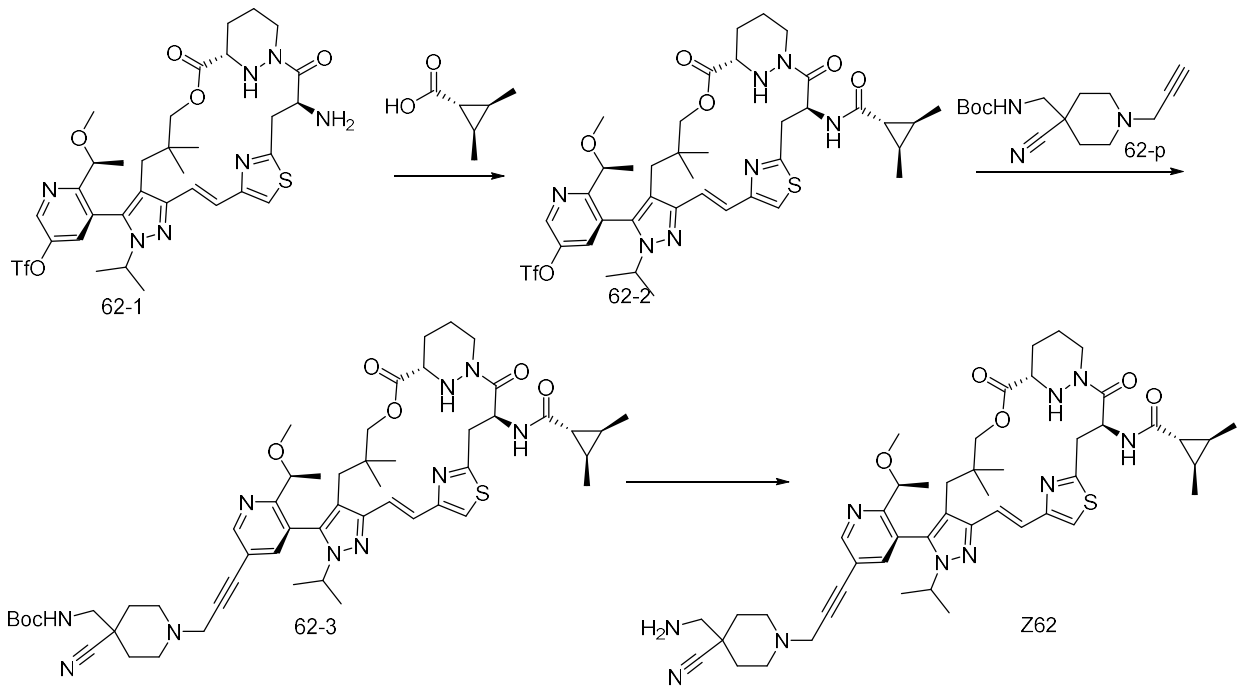
Etapa 1: Se disolvió metil-L-valina (1.0 g, 7.623 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (8.0 ml) y después se añadieron yoduro de cobre (I) (217.77 mg, 1.143 mmol), 4-yodometilbenceno (1.828 g, 8.385 mmol) y carbonato de potasio (2.107 g, 15.246 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 48 h bajo atmósfera de nitrógeno.

Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo. La torta filtrante se añadió después a agua (4.0 ml), se ajustó a aproximadamente pH 6 con ácido clorhídrico 1 M bajo un baño de hielo, y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (10:1) (8.0 ml × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo): 0-65 %) para dar el compuesto 61-1 (23 mg, 0.104 mmol, rendimiento: 1.36 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 222.3.

Etapa 2: El compuesto 61-1 (8.37 mg, 0.038 mmol) se disolvió en diclorometano (2.0 ml) y se añadieron el compuesto 15-20-1 (15.0 mg, 0.019 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (14.38 mg, 0.038 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (7.33 mg, 0.057 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método 1 de ácido fórmico) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^5-(R_a)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-

metoxietil)piridin-3-il)-11-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-$8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6$-hexahidro-1^1H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-3-metil-2-(metil(p-tolil)amino)butanamida (Z61, 5.02 mg, 0.005 mmol, rendimiento: 26.64 %), formiato. ES-API: $[M+H]^+$ = 996.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 5.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 3H), 3.17 – 3.13 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.79 -2.73 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 5H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 – 0.75 (m, 6H), 0.32 – 0.26 (m, 3H).

Ejemplo 29. Síntesis del Compuesto Z62



Los materiales de partida en este ejemplo se usaron para la síntesis haciendo referencia al método sintético de Z51, reemplazando etilo por isopropilo, o haciendo referencia al Ejemplo de Preparación 5.

Etapa 1: El compuesto 62-1 (40 mg, 0.052 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se añadieron ácido (1r,2S,3R)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (7.71 mg, 0.068 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (27.66 mg, 0.073 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (20.15 mg, 0.156 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (10 ml), y la mezcla

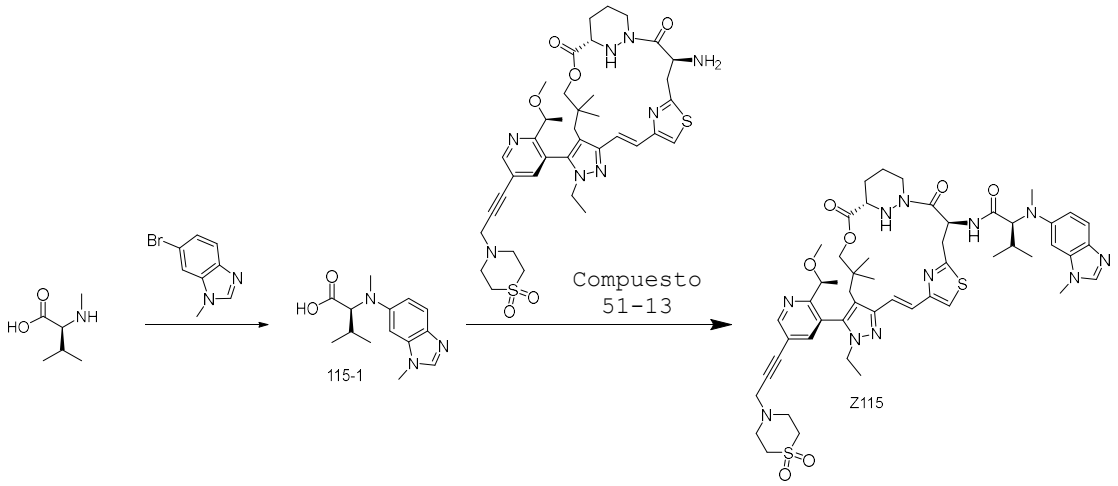
se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml × 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-10 %) para dar el compuesto 62-2 (39 mg, 0.045 mmol, rendimiento: 86.68 %) como un sólido amarillo, ES-API: $[M+H]^+$ = 866.2.

Etapa 2: El compuesto 62-2 (38 mg, 0.044 mmol) y el compuesto intermedio 62-p (24.34 mg, 0.088 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (3 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12.82 mg, 0.018 mmol), yoduro de cobre(I) (5.27 mg, 0.027 mmol), N,N-diisopropiletilamina (23.59 mg, 0.183 mmol), y cloruro de litio anhidro (7.68 mg, 0.183 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla se filtró al vacío y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-10 %) para dar el compuesto 62-3 (35 mg, 0.035 mmol, rendimiento: 80.30 %) como un sólido blanco, ES-API: $[M+H]^+$ = 993.3.

Etapa 3: El compuesto 62-3 (35 mg, 0.035 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 2.301 mmol). La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno, y se concentró a sequedad a presión reducida. Se añadió agua (10 ml), se añadió solución de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad a presión reducida para dar un producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1*r*,2*R*,3*S*)-N-((4^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-(*R*$_{a}$)-1^{5}-(5-(3-(4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z62, 15 mg, 0.017 mmol, rendimiento: 55.60 %) como un sólido blanco. ES-API: [M+H] $^{+}$ =893.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 4.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 4H), 3.23-3.21 (m, 5H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 3H), 2.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* =

11.6 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.51 – 1.45 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.19 – 1.12 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 9H), 0.76 (s, 3H), 0.34 (s, 3H).

Ejemplo 30. Síntesis del Compuesto Z115



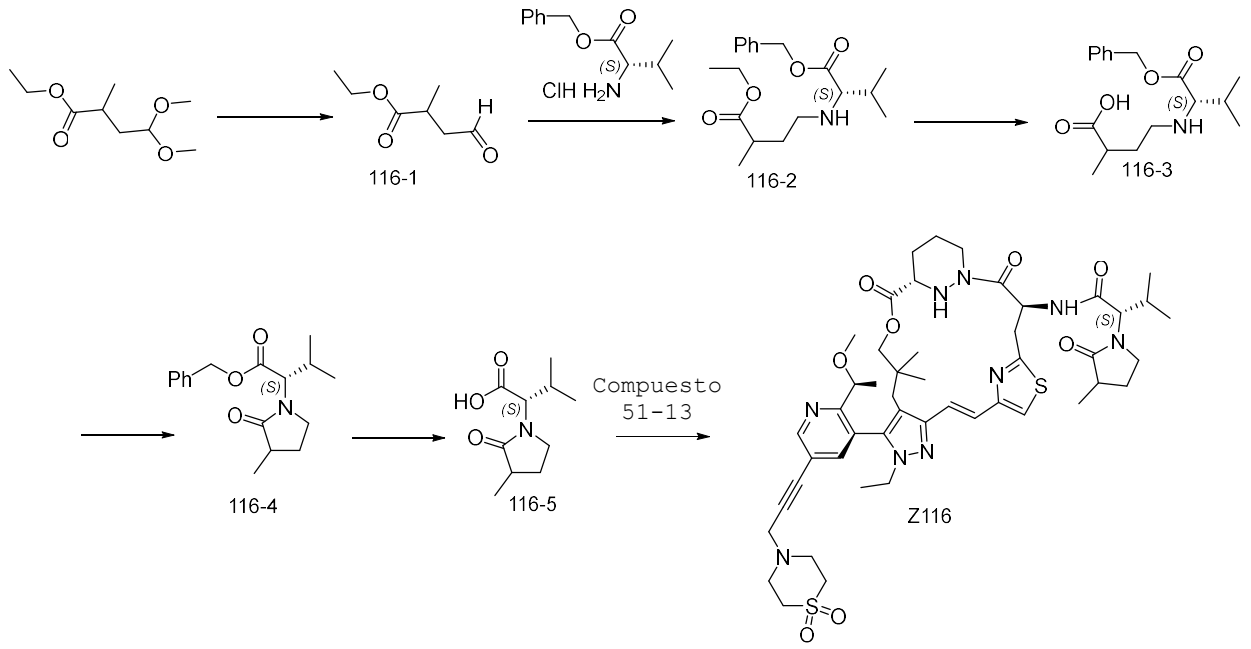
Etapa 1: Se disolvieron metil-L-valina (372.92 mg, 2.843 mmol) y 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (300 mg, 1.421 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 ml). Se añadieron yoduro de cobre(I) (54.14 mg, 0.284 mmol) y carbonato de potasio (392.87 mg, 2.843 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 120 °C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de núcleo de arena para dar un licor madre. El licor

madre se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua: 0 %-40 %) para dar el compuesto 115-1 (120 mg, 0.459 mmol, rendimiento: 32.31 %) como un líquido oleoso incoloro. ES-API: $[M+H]^+$ = 262.2.

Etapa 2: El compuesto 51-13 (20 mg, 0.026 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml). El compuesto 115-1 (20.38 mg, 0.078 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (20 mg, 0.052 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (13 mg, 0.1 mmol) se añadieron a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el diclorometano. Se añadió agua (10 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml × 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de ácido fórmico) para dar (2*S*)-*N*-((4^2*Z*,8^3*S*,2*E*,6*S*)-1^5-(*R*$_a$)-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-yl)-3-metil-2-(metil(1-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-6-il)amino)butanamida (Z115,

3.89 mg, 0.003 mmol, rendimiento: 12.60 %), formiato, como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 1022.3.

Ejemplo 31. Síntesis del Compuesto Z116



Etapa 1: Se añadieron cloroformo (40 ml) y agua (10 ml) a un matraz que contenía 4,4-dimetoxi-2-metilbutanoato de etilo (4.6 g, 24.180 mmol), y después se añadió ácido trifluoroacético (27.57 g, 241.800 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución saturada de carbonato de potasio a la mezcla de reacción hasta que el pH de la reacción fue 7.5, y la mezcla resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró,

y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 116-1 (3.2 g, rendimiento: 91.79 %). ES-API: $[M+1]^+$ = 145.1.

Etapa 2: Se añadió metanol (20 ml) a un matraz que contenía el compuesto 116-1 (3.2 g, 22.196 mmol) y clorhidrato de L-valinato de bencilo (6.29 g, 25.803 mmol), y después se añadió cianoborohidruro de sodio (6.67 g, 107.510 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 116-2 (3.6 g, rendimiento: 49.91 %). ES-API: $[M+1]^+$ = 336.3.

Etapa 3: Se añadieron tetrahidrofurano (10 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) a un matraz que contenía el compuesto 116-2 (3.6 g, 10.732 mmol), y después se añadió hidróxido de litio (0.90 g, 21.464 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una suspensión añadida de ácido clorhídrico 2 M hasta pH = 3. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con otra porción de acetato de etilo.

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto 116-3 (2.5 g, 8.133 mmol, rendimiento: 75.78 %). ES-API: $[M+1]^+$ = 308.2.

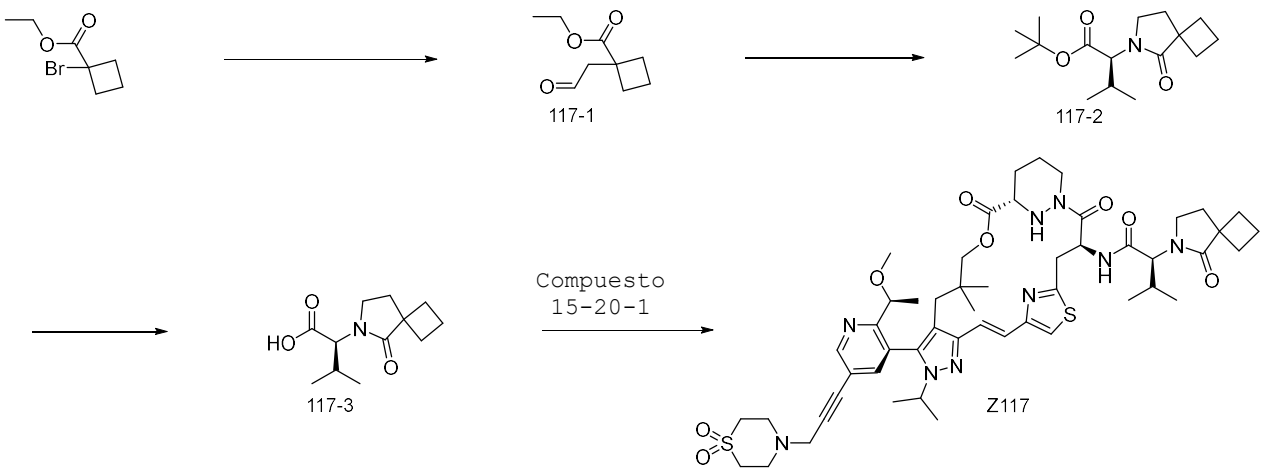
Etapa 4: Se añadió diclorometano (20 ml) a un matraz que contenía el compuesto 116-3 (2.4 g, 7.808 mmol), y después se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5.93 g, 15.615 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (3.03 g, 23.423 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo /éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 116-4 (600 mg, rendimiento: 26.56 %). ES-API: $[M+1]^+$ = 290.2.

Etapa 5: Se añadió metanol (5 ml) a un matraz que contenía el compuesto 116-4 (400 mg, 1.382 mmol), y después se añadió paladio sobre carbono (29.42 mg, 0.276 mmol, 10 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró para dar un filtrado, y el filtrado se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de

etilo/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 116-5 (180 mg, rendimiento: 65.35 %). ES-API: $[M+1]^+$ = 262.2.

Etapa 6: El compuesto 51-13 (10 mg, 0.013 mmol), el compuesto 116-5 (7.67 mg, 0.039 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (9.76 mg, 0.026 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (4.98 mg, 0.039 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (5.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (10.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 2 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxotiomorfolinil)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxo-4 (4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metil-2-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (Z116, 2.5 mg, rendimiento: 20.28 %). ES-API: $[M+1]^+$ = 960.2.

Ejemplo 32. Síntesis del Compuesto Z117



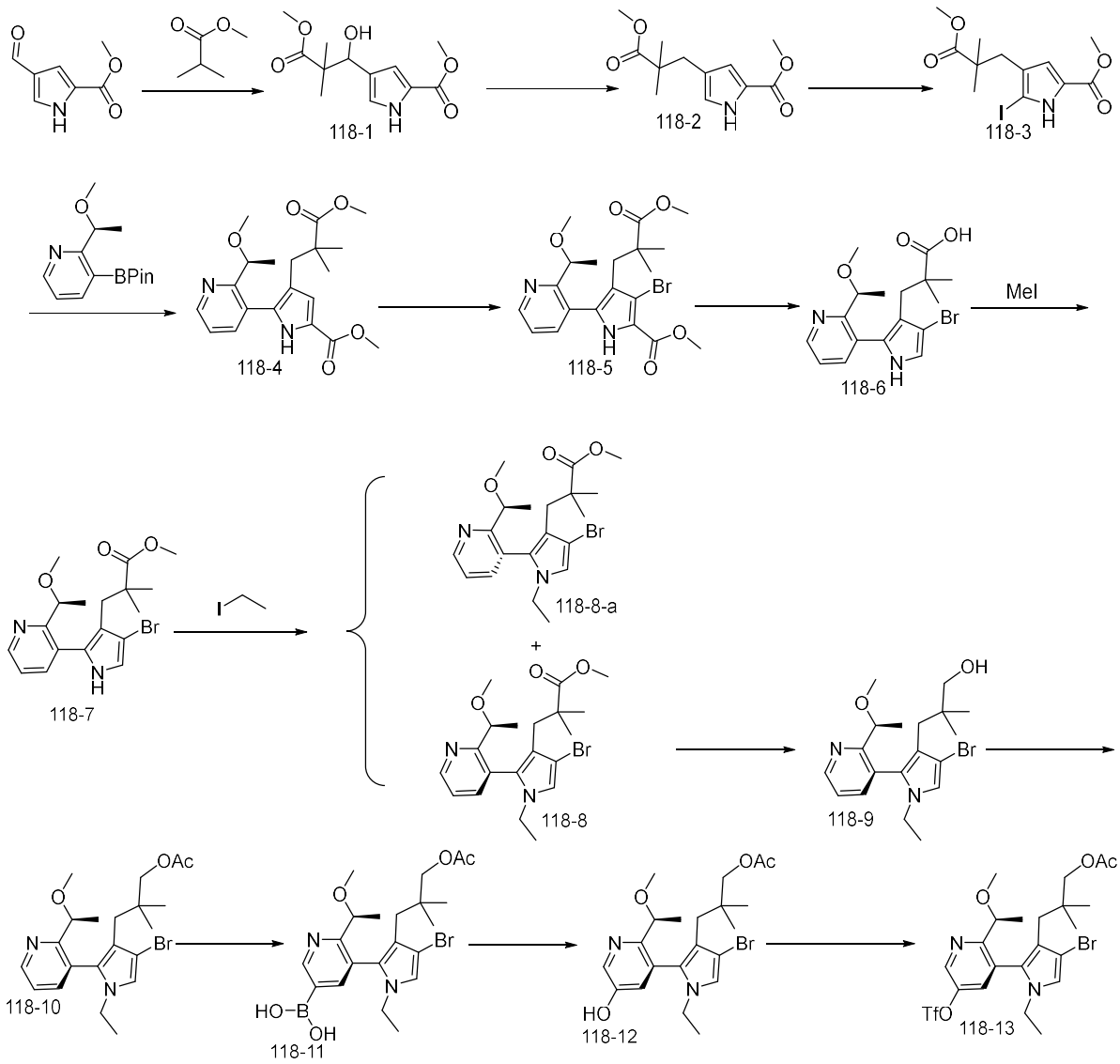
Etapa 1: Se disolvió 1-bromociclobutano-1-carboxilato de etilo (1.0 g, 4.829 mmol) en tetrahidrofurano (8.0 ml) y agua (2.0 ml), y se añadieron N-metil-N-vinilacetamida (0.96 g, 9.659 mmol), bromuro de cobre (0.54 g, 2.414 mmol), N,N,N',N'',N'''-pentametildietilenotriamina (0.42 g, 2.414 mmol), y DIPEA (1.87 g, 14.487 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 10.0 ml de acetato de etilo y 4,0 ml de agua. La capa orgánica se lavó adicionalmente con 5 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 0 %-15 %) para dar el compuesto diana 117-1 (624.0 mg, 3.666 mmol, rendimiento: 75.91 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 171.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 9.60 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

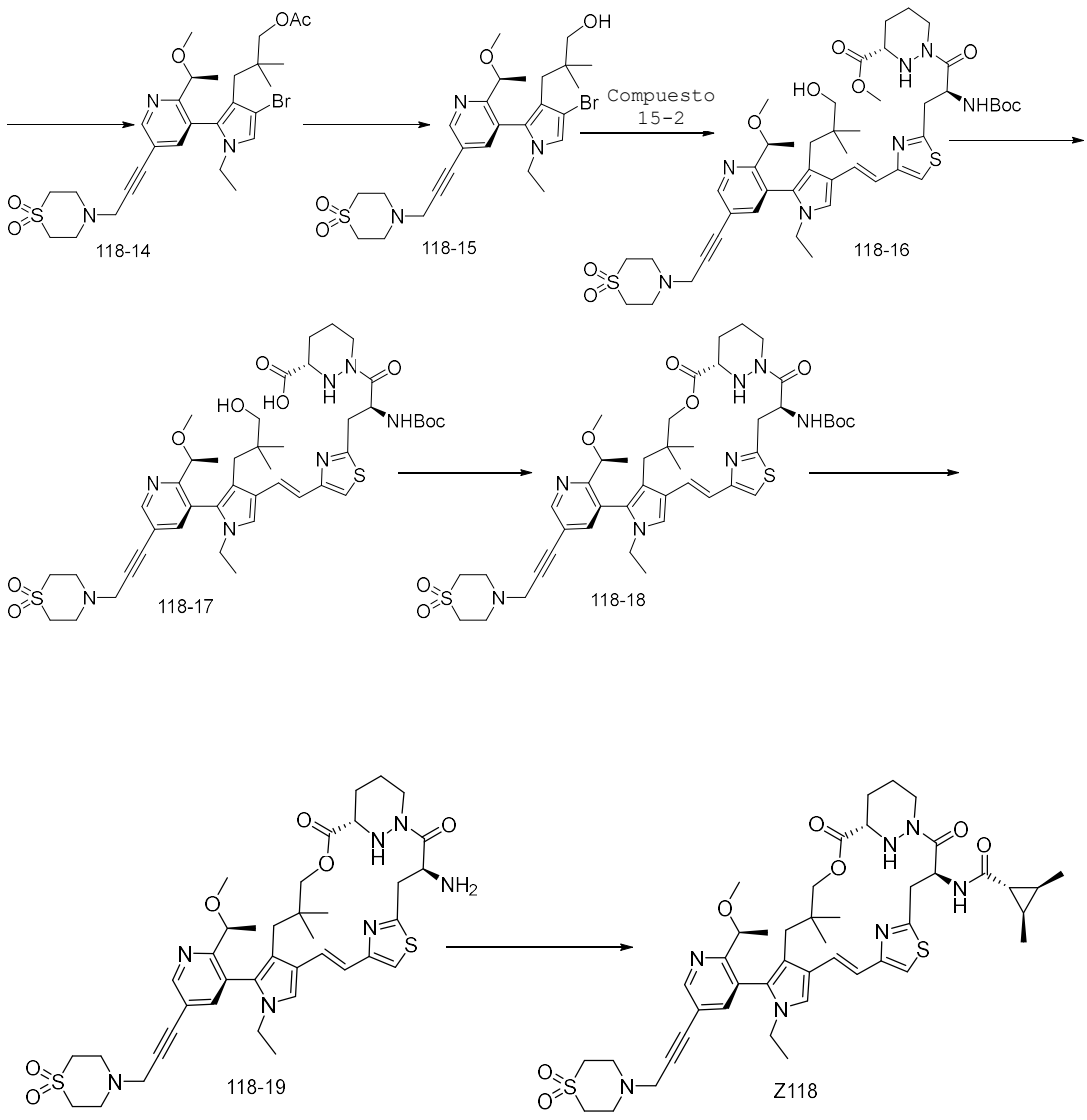
Etapa 2: El compuesto 117-1 (544 mg, 3.196 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (5.0 ml), y se añadió L-valinato de terc-butilo (664.50 mg, 3.835 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.685 g, 7.990 mmol) en porciones bajo un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10.0 ml) y agua (5.0 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (10.0 ml x 2), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 0 %-15 %) para dar el compuesto diana 117-2 (368.0 mg, 1.308 mmol, rendimiento: 40.92 %).

Etapa 3: El compuesto 117-2 (65.0 mg, 0.231 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml). Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (0.5 ml) a la solución anterior bajo un baño de hielo, y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se concentró repetidamente con diclorometano para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético para dar el compuesto crudo 117-3 (48.0 mg, 0.213 mmol, rendimiento: 92.24 %). ES-API: $[M+23]^+$ = 226.1.

Etapa 4: El compuesto 117-3 (7.95 mg, 0.035 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron el compuesto 15-20-1 (14.0 mg, 0.018 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (13.43 mg, 0.035 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (6.85 mg, 0.053 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5,0 ml × 3), se secó y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metil-2-(5-oxo-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)butanamida (Z117, 4.4 mg, 0.004 mmol, rendimiento: 24.92 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 1000.4.

Ejemplo 33. Síntesis del Compuesto Z118


118-1
118-2
118-3
BPin
118-4
118-5
118-6
MeI
118-7
118-8-a
118-8
118-9
118-10
118-11
118-12
118-13
OAc
OH
Br
TfO



Etapa 1: Se disolvió isobutirato de metilo (14.67 g, 143.66 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), y se añadió gota a gota una solución 2.0 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano/n-hexano (71.83 ml, 143.66 mmol) a -70 °C. El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. Una solución de 4-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (10 g, 65.30 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota. El sistema de reacción se agitó a -

70 °C durante 1 h, y después se calentó lentamente a 0 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y agua (30 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 118-1 (16.0 g, rendimiento: 96.0 %) como un líquido amarillo. ES-API: $[M-18+H]^+$ = 238.1.

Etapa 2: El compuesto 118-1 (9 g, 35.26 mmol) se disolvió en diclorometano (120 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (13.50 ml, 176.28 mmol) a 0 °C, y después se añadió lentamente gota a gota trietilsilano (33.70 ml, 211.54 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto

118-2 (5.7 g, rendimiento: 67.6 %) como un líquido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 240.2.

Etapa 3: El compuesto 118-2 (2.9 g, 12.12 mmol) se disolvió en acetonitrilo (60 ml), y se añadió N-yodosuccinimida (3.55 g, 15.76 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 10 °C durante la noche. Se añadió acetato de etilo (150 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (80 ml) y salmuera saturada (80 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-15 %) para dar el compuesto 118-3 (2.9 g, rendimiento: 65.5 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 366.0.

Etapa 4: El compuesto 118-3 (2.7 g, 7.39 mmol) y 2-[(1S)-1-metoxietil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2.92 g, 11.09 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (25 ml), y se añadieron carbonato de potasio (2.25 g, 16.27 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (0.54 g, 0.739 mmol). El sistema de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 s y se agitó a 90 °C durante 8 h en un reactor de microondas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la

mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (30 ml x 2) y salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 118-4 (2.7 g, rendimiento: 97.5 %) como un líquido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 375.1.

Etapa 5: El compuesto 118-4 (2.7 g, 6.95 mmol) se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se añadió N-bromosuccinimida (1.67 g, 9.37 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua (5 ml) y agua amoniacal concentrada (1.5 ml), y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 15 min. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con salmuera saturada (50 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 118-5 (3.2 g, rendimiento: 97.9 %) como un líquido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 453.1, 455.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.60 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz,

1H), 4.54 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

Etapa 6: El compuesto 118-5 (2.6 g, 5.74 mmol) se disolvió en etanol absoluto (50 ml) y agua (25 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (1.93 g, 45.88 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 100 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente de etanol, y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 con ácido clorhídrico 1 M diluido. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío a presión reducida. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 118-6 (1.3 g, rendimiento: 59.5 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 381.0, 383.1.

Etapa 7: El compuesto 118-6 (600 mg, 1.57 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadieron carbonato de potasio (283 mg, 2.05 mmol) y yodometano (268 mg, 1.89 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada

(30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 118-7 (622 mg, rendimiento: 100 %) como un líquido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 395.0, 397.0.

Etapa 8: El compuesto 118-7 (622 mg, 1,57 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml), y se añadieron carbonato de cesio (1.02 g, 3.15 mmol) y yodoetano (491 mg, 3.15 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el compuesto 118-8 (350 mg, 3 min, tiempo de retención LCMS: 1.96 min, rendimiento: 52.5 %, estructura arbitrariamente designada) como un líquido incoloro, ES-API: $[M+H]^+$ = 423.1, 425.1 e isómero 118-8-a (240 mg, 3 min, tiempo de retención LCMS: 1.82 min, rendimiento: 36.0 %, estructura arbitrariamente designada) como un líquido incoloro, ES-API: $[M+H]^+$ = 423.1, 425.1.

Etapa 9: El compuesto 118-8 (350 mg, 0.83 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadió gota a gota una solución 1.0 M

de DIBAL-H en n-hexano (2.07 ml, 2.07 mmol) a -70 °C. El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h, y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron lentamente gota a gota secuencialmente agua (0.10 ml), solución de hidróxido de sodio al 15 % (0.10 ml) y agua (0.25 ml) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 118-9 (326 mg, rendimiento: 99.7 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 395.1, 397.1.

Etapa 10: El compuesto 118-9 (326 mg, 0.83 mmol), diisopropiletilamina (320 mg, 2.47 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0.08 mmol) se disolvieron en diclorometano (8 ml), y se añadió anhidrido acético (168 mg, 1.65 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 118-10 (320 mg, rendimiento: 88.7 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$= 437.1, 439.1.

Etapa 11: El compuesto 118-10 (320 mg, 0.73 mmol), bis(pinacolato)diboro (334 mg, 1.32 mmol), dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (59 mg, 0.088 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (39 mg, 0.146 mmol) se disolvieron en ciclohexano (20 ml). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 118-11 (352 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 481.1, 483.1.

Etapa 12: El compuesto 118-11 (352 mg, producto crudo) se disolvió en acetonitrilo (6 ml), y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (248 mg, 2.19 mmol) bajo un baño de hielo. El sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado (4 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-40 %) para dar el compuesto 118-12 (200 mg, rendimiento en dos etapas: 60.3 %) como un líquido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 453.1, 455.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* =

12.2, 6.0 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.11 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

Etapa 13: El compuesto 118-12 (170 mg, 0.38 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (145 mg, 1.13 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (201 mg, 0.56 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 118-13 (165 mg, rendimiento: 75.2 %) como un líquido incoloro. ES-API: $[M+H]^+$ = 585.0, 587.0.

Etapa 14: El compuesto 118-13 (165 mg, 0.28 mmol) y 4-prop-2-inil-tiomorfolina-1,1-dióxido (98 mg, 0.56 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (6 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (49 mg, 0.07 mmol), yoduro de cobre(I) (27 mg, 0.14 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (182 mg, 1.41 mmol) y cloruro de litio (48 mg, 1.13 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h bajo atmósfera de argón. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante

se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 3), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 118-14 (160 mg, rendimiento: 93.3 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 608.1, 610.1.

Etapa 15: El compuesto 118-14 (160 mg, 0.26 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (2.5 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (33 mg, 0.79 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadió metanol (2 ml), y el sistema de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con ácido clorhídrico 1M diluido y extraído con acetato de etilo (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto 118-15 (145 mg, rendimiento: 97.3 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 566.0, 568.1.

Etapa 16: El compuesto 118-15 (125 mg, 0.22 mmol) y el compuesto 15-2 (182 mg, 0.33 mmol) se disolvieron en tolueno (3 ml), dioxano (3 ml) y agua (1.5 ml), y se añadieron fosfato de potasio (117 mg, 0.55 mmol) y [1,1'-bis (di-terc-

butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (14 mg, 0.022 mmol). El sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-70 %) para dar el compuesto 118-16 (120 mg, rendimiento: 59.8 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 910.3.

Etapa 17: El compuesto 118-16 (120 mg, 0.132 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2.5 ml) y agua (0.6 ml), y se añadió hidróxido de litio (5 mg, 0.24 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 118-17 (118 mg, rendimiento: 99.9 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 896.2.

Etapa 18: El compuesto 118-17 (118 mg, 0.13 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (631 mg, 3.29 mmol), 1-

hidroxibenzotriazol (89 mg, 0.66 mmol) y diisopropiletilamina (510 mg, 3.95 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0.5 M diluido (2 ml x 2) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 118-18 (70 mg, rendimiento: 60.5 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 878.2.

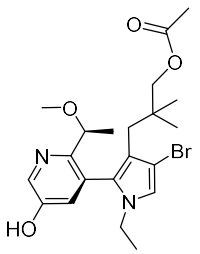
Etapa 19: El compuesto 118-18 (20 mg, 0.023 mmol) se disolvió en metanol absoluto (0.2 ml), y se añadió una solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno/dioxano (1.2 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 118-19 (17 mg, rendimiento: 95.9 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 778.2.

Etapa 20: El compuesto 118-19 (17 mg, 0.022 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (4 mg, 0.033 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

tetrametiluronio (13 mg, 0.033 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (14 mg, 0.109 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z118, 6.3 mg, rendimiento: 33.0 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 874.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.95 – 3.72 (m, 5H), 3.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 8H), 3.13 – 3.00 (m, 5H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.24 – 1.11 (m, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 9H), 0.71 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).

Cultivo de monocristal del compuesto intermedio 118-12

Acetato de 3-(4-bromo-1-etil-(Ra)-2-(5-hidroxi-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1H-pirrol-3-il)-2,2-dimetilpropilo



118-12

Se disolvieron 5 mg del intermedio 118-12 en 1 ml de solución de metanol, y la solución se volatilizó lentamente a temperatura ambiente durante 24 h para dar un cristal columnar. La prueba de difracción de monocristal de rayos X se realizó usando un instrumento Bruker D8 Venture. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación y en la Figura 3. Figura 3 muestra un diagrama elipsoide de la estructura tridimensional molecular.

Análisis de estructura y proceso de refinamiento:

Los datos de difracción se integraron y redujeron usando el programa SAINT, seguido de la corrección empírica de absorción

usando el programa SADABS. Se resolvió la estructura de monocristal mediante el método directo usando SHELXT2014 y se refinó mediante el método de cuadrados mínimos. Para el refinamiento de los átomos de hidrógeno se adoptó el cálculo isotrópico: los átomos de hidrógeno unidos a N se localizaron a partir de la densidad residual de electrones, mientras que los de enlaces C–H se añadieron geométricamente y se refinaron usando un modelo de conducción. La constante de Flack fue 0.032 (19). C8 en la Figura 3 está en configuración S. La quiralidad axial en las posiciones C5-C9 está en configuración R_a.

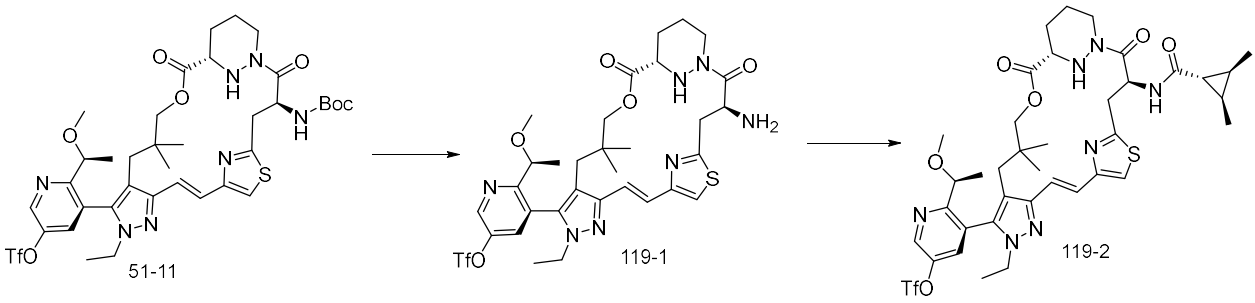
Datos de cristal:

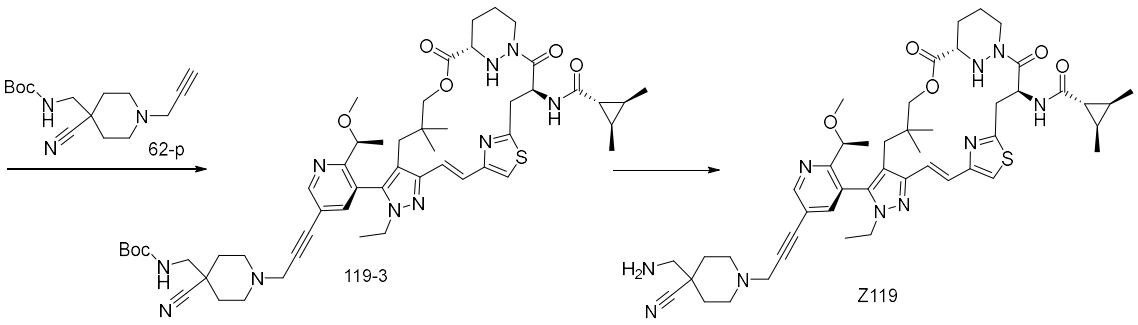
Tabla 3

Fórmula molecular	$C_{21}H_{29}BrN_2O_4$
Peso molecular	M_r = 453.37
Forma	Bloque, incoloro
Sistema de cristal	Hexagonal
Grupo espacial	$P6_5$
Parámetro de celda unitaria	a = 22.7525 (7) Å; c = 7.7655 (3) Å
Volumen de celda unitaria	V = 3481.4 (3) Å^3
Número de molécula en la celda unitaria	Z = 6
Dimensión de la celda unitaria	0.12 × 0.08 × 0.06 mm

Número de electrones en la celda unitaria	$F(000)$ = 1416
Cálculo de la densidad	D_x = 1.297 Mg m^{-3}
Fuente de radiación y longitud de onda	Radiación Cu $K\alpha$, l = 1.54178 Å
Determinación del número de puntos de difracción de la celda unitaria	Parámetros de celda a partir de 6965 reflexiones
Rango para la recopilación de datos	θ= 2.2–63.7°
Coeficiente de absorción	μ= 2.63 mm^{-1}
Temperatura	T = 170 K

Ejemplo 34. Síntesis del Compuesto Z119





Etapa 1: Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (2 ml, 4 M, 8.0 mmol) a una solución del compuesto 51-11 (130.0 mg, 0.152 mmol) en metanol (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.0 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó mediante LC-MS, el sistema de reacción se concentró para dar el compuesto crudo 119-1 (150.0 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 756.1.

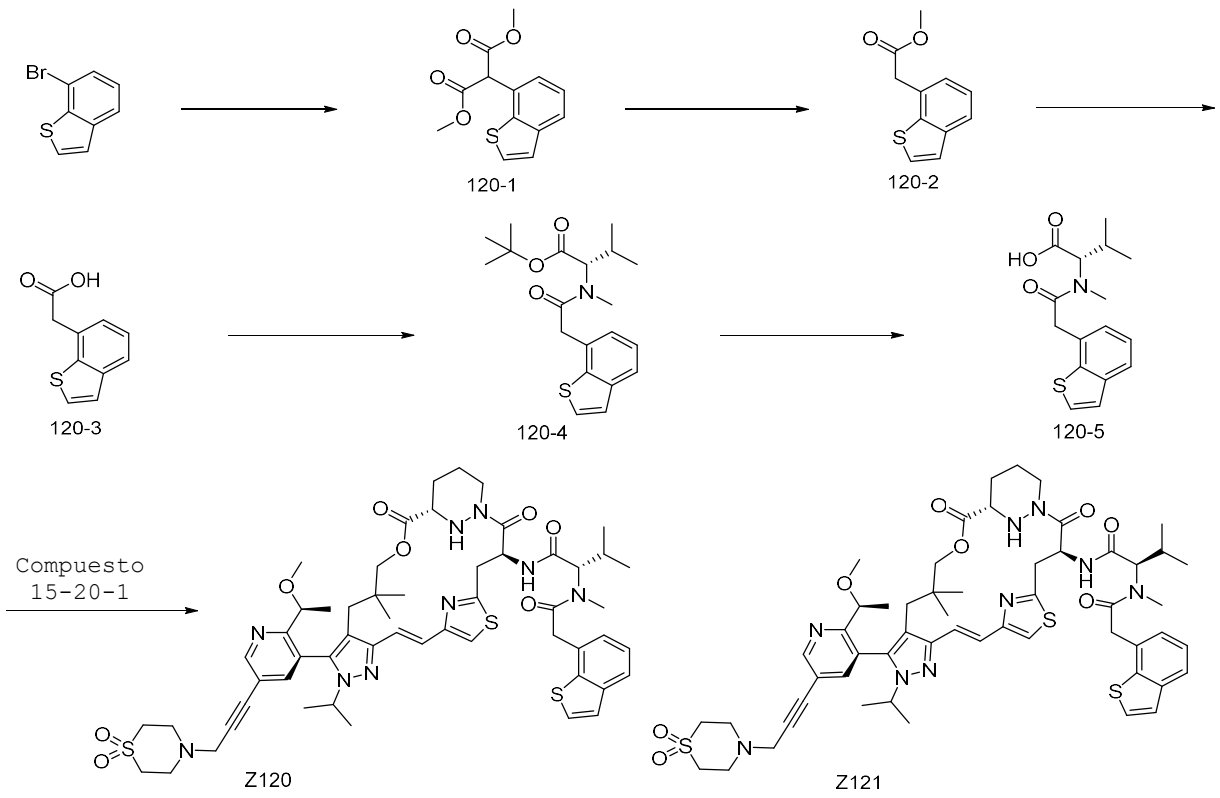
Etapa 2: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.18 ml, 1.026 mmol) a una solución del compuesto 119-1 (150.0 mg, producto crudo) y ácido (1r,2R,3S) -2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (34.7 mg, 0.304 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (2.0 ml) a 0 °C, y después se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (174.0 mg, 0.456 mmol). Después, el sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 10 min. Después de que se completó la reacción como se monitoriza por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada (30 ml x 5). La fase orgánica se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (metanol/diclorometano = 0-2 %) para dar el compuesto 119-2 (180.0 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 852.2.

Etapa 3: El intermedio 62-p (305 mg, 1,10 mmol) se añadió a una solución del compuesto 119-2 (180.0 mg, producto crudo) en N,N-dimetilformamida seca (2.0 ml), y después se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50.0 mg, 0.071 mmol), yoduro de cobre(I) (30.0 mg, 0.158 mmol), N,N-diisopropiletilamina (90.0 mg, 0.696 mmol) y cloruro de litio (50.0 mg, 1.180 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera saturada (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida [éter de petróleo/tetrahidrofurano = 100:0-20:80 (v/v)] para dar el compuesto diana 119-3 (230.0 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 979.3.

Etapa 4: Se añadió ácido trifluoroacético (2.0 ml, 26.12 mmol) a una solución del compuesto 119-3 (230.0 mg, producto crudo) en diclorometano (5.0 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h de reacción, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida para eliminar el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa (método 1 de ácido fórmico) para dar formiato de (1r,2R,3S)-N-

((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^5-(5-(3-(4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-oxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z119, 36.6 mg, rendimiento: 26.03 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 879.4.

Ejemplo 35. Síntesis de los Compuestos Z120 y Z121



Etapa 1: Se disolvió 7-bromobenzo[B]tiofeno (4.0 g, 18.771 mmol) en tolueno (10.0 ml), y se añadieron malonato de dimetilo (4.96 g,

37.542 mmol), tris(dibencilideneacetona)paladio (1.72 g, 1.877 mmol), carbonato de cesio (12.23 g, 37.543 mmol) y tri-terc-butilfosfina (0.76 g, 3.754 mmol). El sistema de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10.0 ml) y agua (5.0 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (10.0 ml), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 5 %-25 %) para dar el compuesto 120-1 (2.31 g, 8.740 mmol, rendimiento: 46.56 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 265.1.

Etapa 2: El compuesto 120-1 (1.786 g, 6.757 mmol) se disolvió en 2.0 ml de dimetilsulfóxido y 8.0 ml de agua, y se añadió cloruro de litio (0.86 g, 20.272 mmol). El sistema se agitó a 100 °C durante 24 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 20.0 ml de acetato de etilo y 5.0 ml de agua. La capa orgánica se lavó con 10.0 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1 %-32 %) para dar el compuesto 120-2 (576 mg, 2.793 mmol, rendimiento: 41.33 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 207.1.

Etapa 3: El compuesto 120-2 (511 mg, 2.477 mmol) se disolvió en 6.0 ml de metanol y 0.5 ml de agua, y se añadió hidróxido de litio (415.82 mg, 9.910 mmol) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6-7 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se concentró al vacío para dar el compuesto crudo 120-3 (432 mg, 2.247 mmol, rendimiento: 90.71 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 192.3.

Etapa 4: El compuesto 120-3 (401 mg, 2.086 mmol) se disolvió en 5.0 ml de diclorometano, y se añadieron metil-L-valinato de terc-butilo (468.81 mg, 2.503 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1586.39 mg, 4.172 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.090 ml, 6.258 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10.0 ml × 2) y agua (5,0 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (10.0 ml x 2), se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 1 %-15 %) para dar el compuesto 120-4 (645 mg, 1.784 mmol, rendimiento: 85.53 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 362.2.

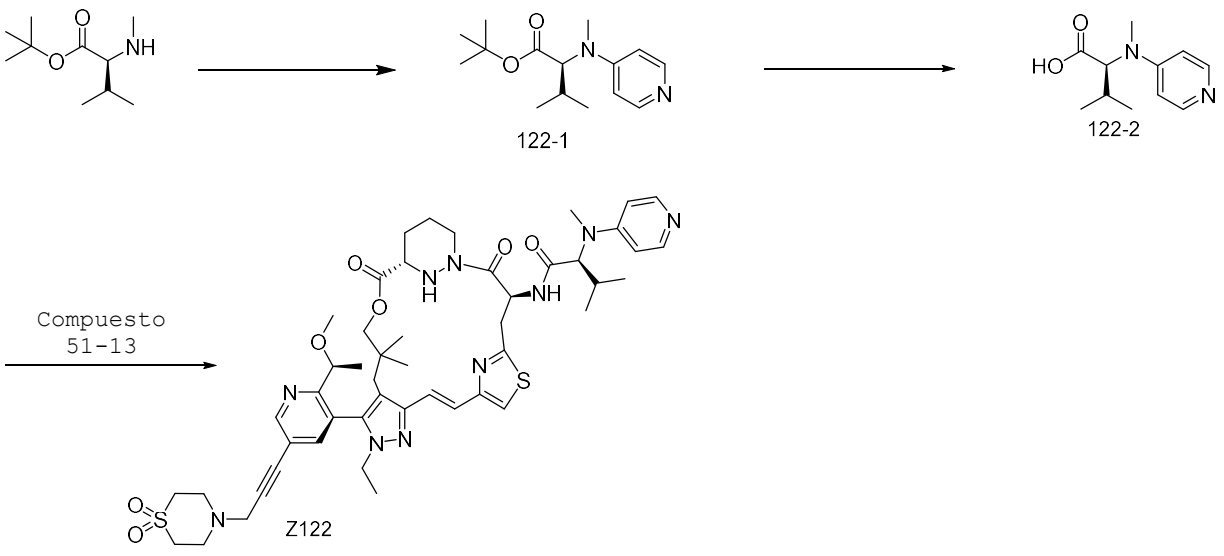
Etapa 5: El compuesto 120-4 (600 mg, 1.660 mmol) se disolvió en diclorometano (10.0 ml), y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (3.0 ml) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se concentró repetidamente con diclorometano para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético para dar el compuesto crudo 120-5 (235 mg, 0.770 mmol, rendimiento: 46.36 %). ES-API: $[M+23]^+$ = 306.1.

Etapa 6: El compuesto 120-5 (11.55 mg, 0.038 mmol) se disolvió en diclorometano (2.0 ml) y se añadieron el compuesto 15-20-1 (15 mg, 0.019 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (14.38 mg, 0.038 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (7.33 mg, 0.057 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar 2 compuestos isoméricos. La estructura de uno de los compuestos isoméricos se designó arbitrariamente como (2S)-2-(2-(benzo[b]tiofen-7-yl)-N-metilacetamido)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-

1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^1-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-3-metilbutanamida (Z120, 4.29 mg, 0.004 mmol, rendimiento: 20.99 %, tiempo de retención: 8.30 min).

La estructura del otro compuesto isomérico se designó arbitrariamente como (2R)-2-(2-(benzo[b]tiofen-7-il)-N-metilacetamido)-N-((4 ^{2}Z,8^3S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-3-metilbutanamida (Z121, 0.67 mg, 0.001 mmol, rendimiento: 3.26 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 1080.3.

Ejemplo 36. Síntesis del Compuesto Z122



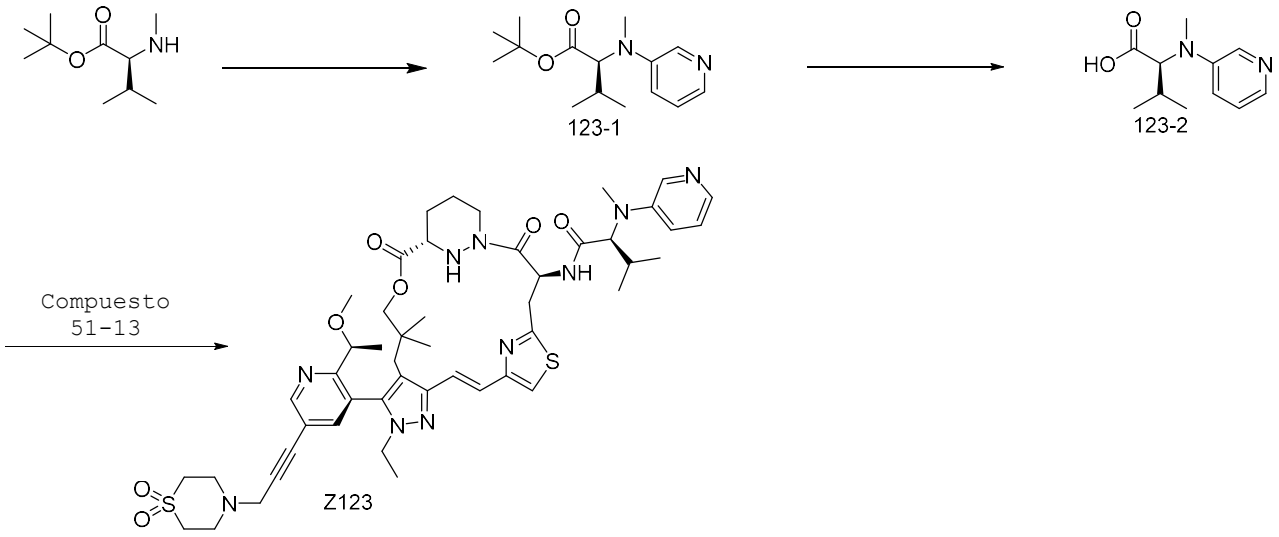
Etapa 1: Se disolvió N-metil-L-valinato de 2-metilpropan-2-ilo (100 mg, 0.534 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol seco (1.0 ml) y, después, se añadieron 4-bromopiridina (168.73 mg, 1.068 mmol), dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II) (42.27 mg, 0.053 mmol) y carbonato de cesio (260.96 mg, 0.801 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 48 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 10.0 ml y 5.0 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 5.0 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se concentró al vacío, y se purificó y eluyó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano:éter de petróleo = 10 %-60 %) para dar el compuesto diana 122-1 (135 mg, 0.511 mmol, rendimiento: 95.64 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 265.3.

Etapa 2: El compuesto 122-1 (120 mg, 0.454 mmol) se disolvió en diclorometano (6.0 ml), y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (3.0 ml) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se concentró repetidamente con diclorometano para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético para dar el compuesto crudo 122-2 (75 mg, 0.360 mmol, rendimiento: 79.34 %). ES-API: $[M+23]^+$ = 209.2.

Etapa 3: El compuesto 122-2 (11.25 mg, 0.054 mmol) se disolvió en diclorometano (2.0 ml) y se añadieron el compuesto 51-13 (21 mg, 0.027 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (20.53 mg, 0.054 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (10.47 mg, 0.081 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-

pirazolociclotridec-2-en-6-il)-3-metil-2-(metil(piridin-4-il)amino)butanamida (Z122, 9.29 mg, 0.008 mmol, rendimiento: 28.44 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 969.3.

Ejemplo 37. Síntesis del Compuesto Z123



Etapa 1: Se disolvió N-metil-L-valinato de 2-metilpropan-2-ilo (200 mg, 1.068 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol seco (1.0 ml) y, después, se añadieron 3-bromopiridina (337.46 mg, 2.136 mmol), dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II) (84.55 mg, 0.107 mmol) y carbonato de cesio (521.92 mg, 1.602 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 48 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 10.0 ml y 5.0 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 5.0 ml de una

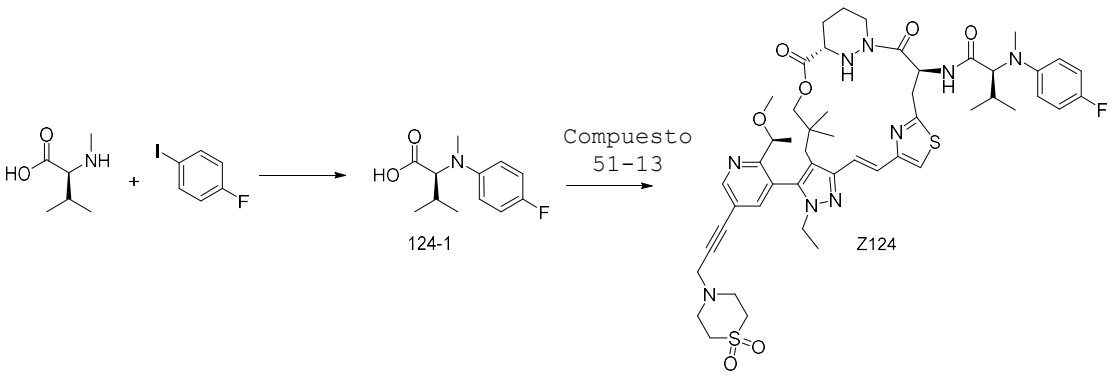
solución saturada de cloruro de sodio, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano:éter de petróleo = 10 %-60 %) para dar el compuesto diana 123-1 (30 mg, 0.113 mmol, rendimiento: 10.63 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 265.1.

Etapa 2: El compuesto 123-1 (30 mg, 0.113 mmol) se disolvió en diclorometano (2.0 ml), y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (1.0 ml) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se concentró repetidamente con diclorometano para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético para dar el compuesto crudo 123-2 (17 mg, 0.082 mmol, rendimiento: 71.94 %). ES-API: $[M+23]^+$ = 209.2.

Etapa 3: El compuesto 123-2 (10.69 mg, 0.051 mmol) se disolvió en diclorometano (2.0 ml) y se añadieron el compuesto 51-13 (20 mg, 0.026 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio (19.52 mg, 0.051 mmol) y *N*,*N*'-diisopropiletilamina (9.96 mg, 0.077 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera

saturada (5.0 ml x 3), se secó y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirazolociclotridec-2-en-6-il)-3-metil-2-(metil(piridin-3-il)amino)butanamida (Z123, 5.94 mg, 0.006 mmol, rendimiento: 23.87 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 969.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.62 – 3.50 (m, 2H), 3.26 -3.21 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.06 – 3.00 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.55 -1.42 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 -0.75 (m, 6H), 0.29 (s, 3H).

Ejemplo 38. Síntesis del Compuesto Z124



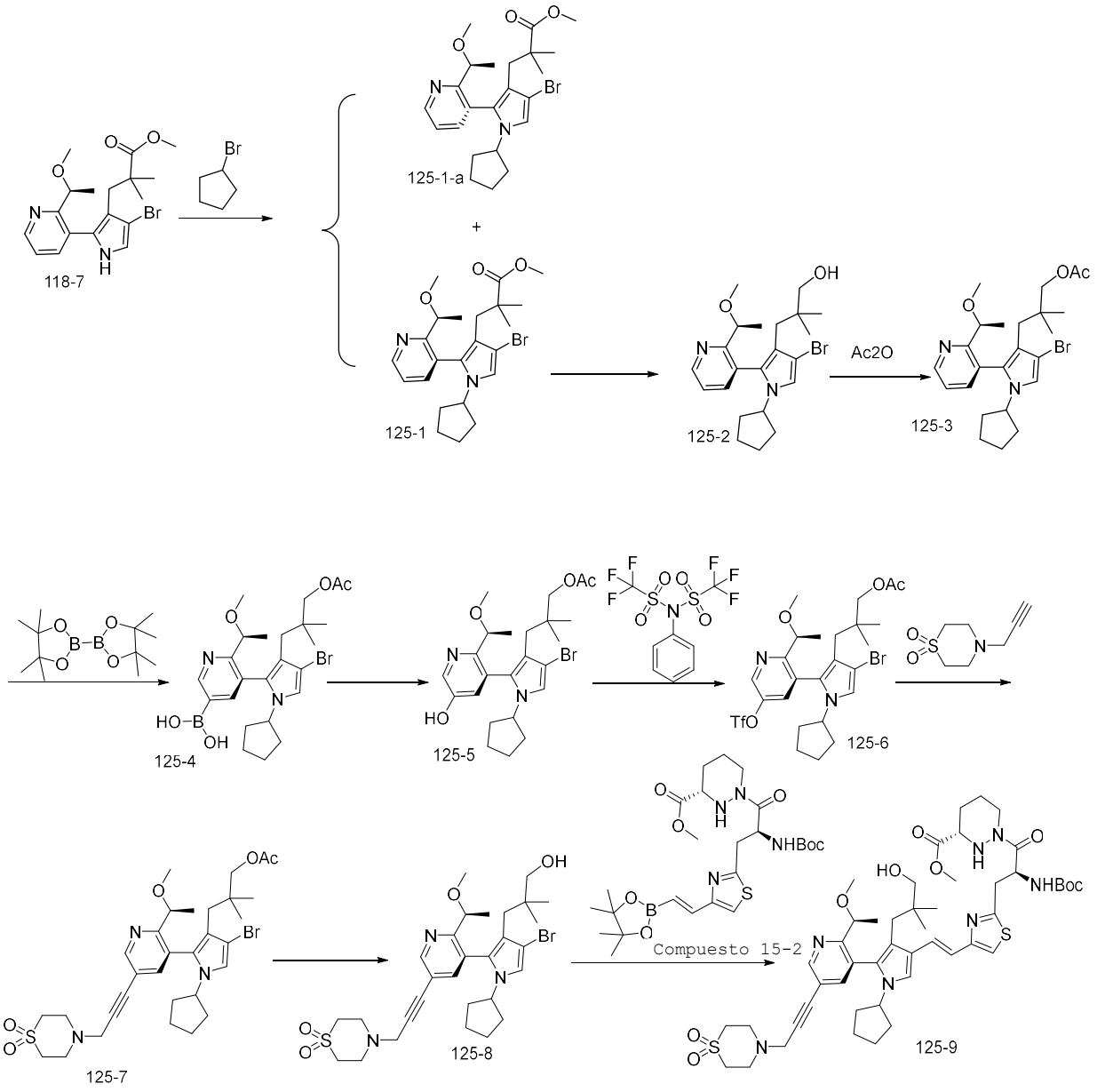
Etapa 1: Se disolvió metil-L-valina (1 g, 7.623 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml), y se añadieron p-fluoroyodobenceno (2.03 g, 9.148 mmol), yoduro de cobre (I) (0.22 g, 1.143 mmol) y carbonato de potasio (2.10 g, 15.246 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (30.0 ml) al sistema de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50.0 ml × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó y se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-20 %) para dar el compuesto 124-1 (0.8 g, rendimiento: 46.59 %). ES-API: $[M+1]^+$ = 226.1.

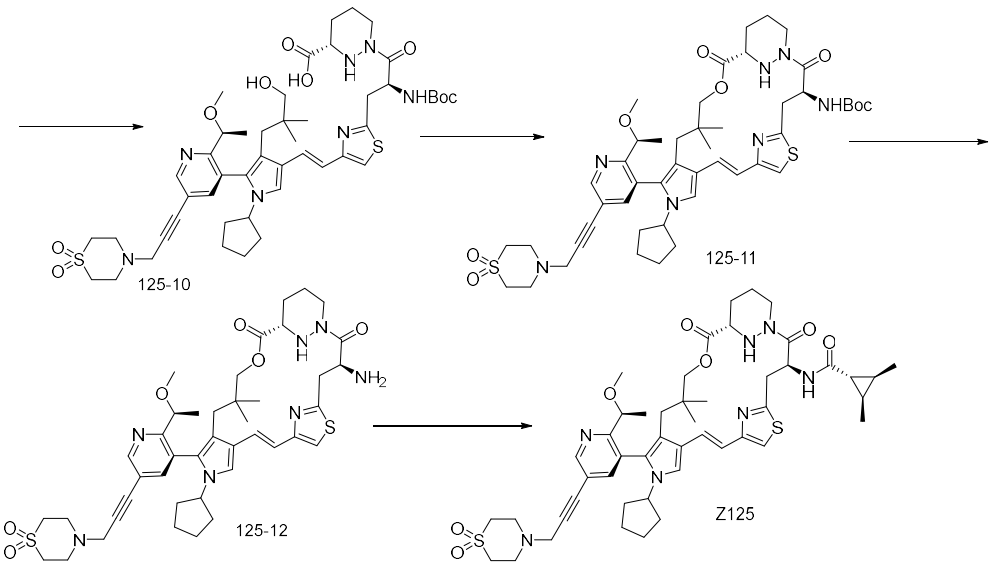
Etapa 2: El compuesto 51-13 (26 mg, 0.033 mmol) se disolvió en diclorometano (1.0 ml) y se añadieron el compuesto 124-1 (12.15 mg, 0.054 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametiluronio (26.9 mg, 0.064 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (14.44 mg, 0.112 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml × 3), se secó y se concentró, y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 2 de bicarbonato de amonio) para dar (2S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidomorfolinil)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2-[(4-fluorofenil)(metil)amino]-3-metilbutanamida (Z124, 5 mg, rendimiento: 18.79 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 986.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.79 (d, J=4.0, 1H), 8.58 (d, J=8.0, 1H), 7.80 (d, J=4.0, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 2H), 5.42 (t, J=8.0, 1H), 5.04 (d, J=12.0, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 3H), 3.87 (d, J=8.0, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.35 (d, J=8.0, 3H), 1.27-1.22 (m, 1H),

1.14 (t, J=8.0, 3H), 0.95 (d, J=8.0, 3H), 0.85-0.78 (m, 6H), 0.29 (s, 3H).

Ejemplo 39. Síntesis del Compuesto Z125





Etapa 1: El compuesto 118-7 (500 mg, 1.27 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml), y se añadieron carbonato de cesio (1.24 g, 3.80 mmol) y bromociclopentano (471 mg, 3.16 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 48 h. Se añadió acetato de etilo (60 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el compuesto diana 125-1 (150 mg, 3 min, tiempo de retención LCMS: 2.05 min, rendimiento: 25.6 %, estructura arbitrariamente designada) como un líquido amarillo, ES-API: $[M+H]^+$ = 463.1, 465.1, e isómero 125-1-a (120 mg, 3 min, tiempo de

retención LCMS 1.92 min, rendimiento: 20.5 %, estructura arbitrariamente designada) como un líquido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 463.1, 465.1.

Etapa 2: El compuesto 125-1 (150 mg, 0,32 mmol) se disolvió en diclorometano (8 ml), y se añadió gota a gota una solución 1.0 M de DIBAL-H en n-hexano (0.65 ml, 0.65 mmol) a -70 °C. El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h, y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y agua (0.10 ml), una solución de hidróxido de sodio al 15 % (0.10 ml) y agua (0.25 ml) se añadieron lentamente gota a gota secuencialmente para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-35 %) para dar el compuesto 125-2 (90 mg, rendimiento: 63.9 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 435.1, 437.1.

Etapa 3: El compuesto 125-2 (150 mg, 0.35 mmol), diisopropiletilamina (134 mg, 1.03 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0.04 mmol) se disolvieron en diclorometano (8 ml), y se añadió anhidrido acético (70 mg, 0.69 mmol) a 0 °C. El sistema de

reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto diana 125-3 (140 mg, rendimiento: 85.1 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$= 477.1, 479.1.

Etapa 4: El compuesto 125-3 (140 mg, 0.29 mmol), bis(pinacolato)diboro (149 mg, 0.59 mmol), dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (24 mg, 0.035 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (16 mg, 0.059 mmol) se disolvieron en ciclohexano (20 ml). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo 125-4 (152 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 521.1, 523.1.

Etapa 5: El compuesto 125-4 (152 mg, producto crudo) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (100 mg, 0,88 mmol) bajo un baño de hielo. El sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado (4 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron y se

concentraron para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-40 %) para dar el compuesto 125-5 (75 mg, rendimiento en dos etapas: 52.1 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 493.1,495.1.

Etapa 6: El compuesto 125-5 (75 mg, 0.15 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (59 mg, 0.46 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (81 mg, 0.23 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-15 %) para dar el producto deseado, compuesto 125-6 (70 mg, rendimiento: 73.6 %) como un líquido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 625.0,627.0.

Etapa 7: El compuesto 125-6 (70 mg, 0.11 mmol) y 4-prop-2-inil-tiomorfolina-1,1-dióxido (39 mg, 0.22 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (3 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (20 mg, 0.028 mmol), yoduro de cobre(I) (11 mg, 0.056 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (72 mg, 0.56 mmol) y cloruro de litio (19 mg, 0.45 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h bajo atmósfera de argón. Se

añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 3), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto diana 125-7 (70 mg, rendimiento: 96.4 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 648.1, 650.1.

Etapa 8: El compuesto 125-7 (70 mg, 0.108 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1 ml) y agua (1,5 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (14 mg, 0.324 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto diana 125-8 (65 mg, rendimiento: 99.3 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 606.0, 608.1.

Etapa 9: El compuesto 125-8 (65 mg, 0.107 mmol) y el compuesto 15-2 (88 mg, 0.161 mmol) se disolvieron en tolueno (2 ml), dioxano (2 ml) y agua (1 ml), y se añadieron fosfato de potasio (57 mg, 0.267 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0.011 mmol). El

sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-70 %) para dar el compuesto diana 125-9 (60 mg, rendimiento: 58.9 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 950.3.

Etapa 10: El compuesto 125-9 (60 mg, 0.063 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (0.5 ml), y se añadió hidróxido de litio (3 mg, 0.126 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto diana 125-10 (59 mg, rendimiento: 99.8 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 936.3.

Etapa 11: El compuesto 125-10 (59 mg, 0.063 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (302 mg, 1.576 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (43 mg, 0.315 mmol) y diisopropiletilamina

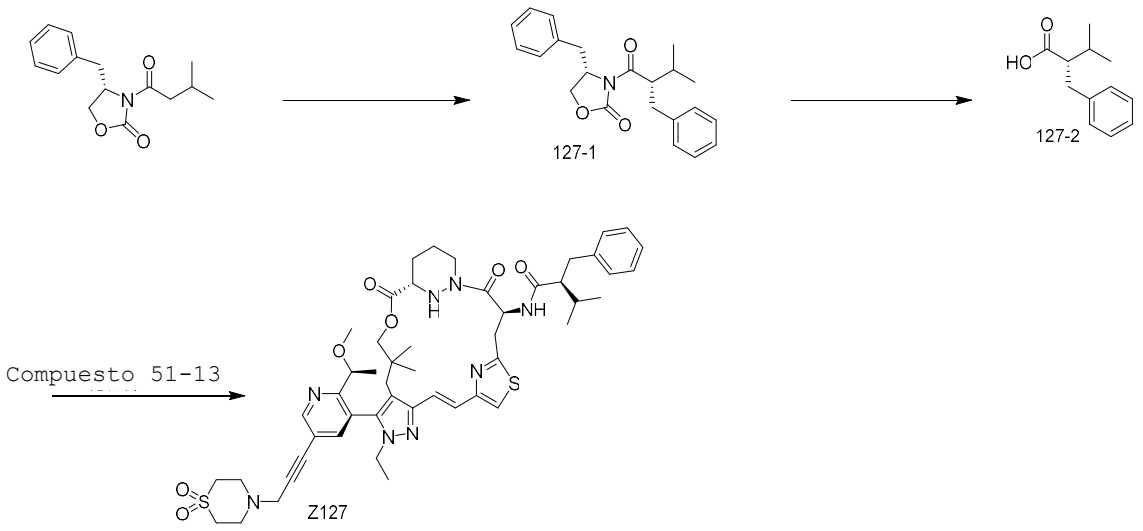
(244 mg, 1.891 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0.5 M diluido (2 ml x 2) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-70 %) para dar el compuesto diana 125-11 (35 mg, rendimiento: 60.5 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 918.3.

Etapa 12: El compuesto 125-11 (35 mg, 0.038 mmol) se disolvió en metanol absoluto (0.3 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4.0 M (1.5 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto diana 125-12 (31 mg, rendimiento: 99.1 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 818.2.

Etapa 13: El compuesto 125-12 (31 mg, 0.038 mmol) se disolvió en diclorometano (6 ml), y se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (6 mg, 0.052 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (17 mg, 0.045 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (24 mg, 0.189 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (20 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (5 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar el producto deseado (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-1^{1}-ciclopentil-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)pyridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirroliciclotridec-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z125, 17 mg, rendimiento: 49.1 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 914.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.37 – 4.16 (m, 3H), 3.90 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.24 – 2.98 (m, 13H), 2.72 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.27 – 1.99 (m, 3H), 1.98 – 1.80 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.70 – 1.32 (m, 9H), 1.27 – 1.09 (m, 4H), 1.08 – 0.98 (m, 6H), 0.70 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).

Ejemplo 40. Síntesis del Compuesto Z127



Etapa 1: Se disolvió (S)-4-bencil-3-(3-metilbutanoil)oxazolidin-2-ona (2.0 g, 7.653 mmol) en tetrahidrofurano (8.0 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente gota a gota hexametildisilazano de litio (9.184 ml, 9.184 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de bromuro de bencilo (1.273 ml, 10.715 mmol) en tetrahidrofurano (8.0 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Después de que se completó la reacción, se inactivó con 5.0 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10.0 ml × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano: éter de petróleo = 0-70 %) para dar el compuesto

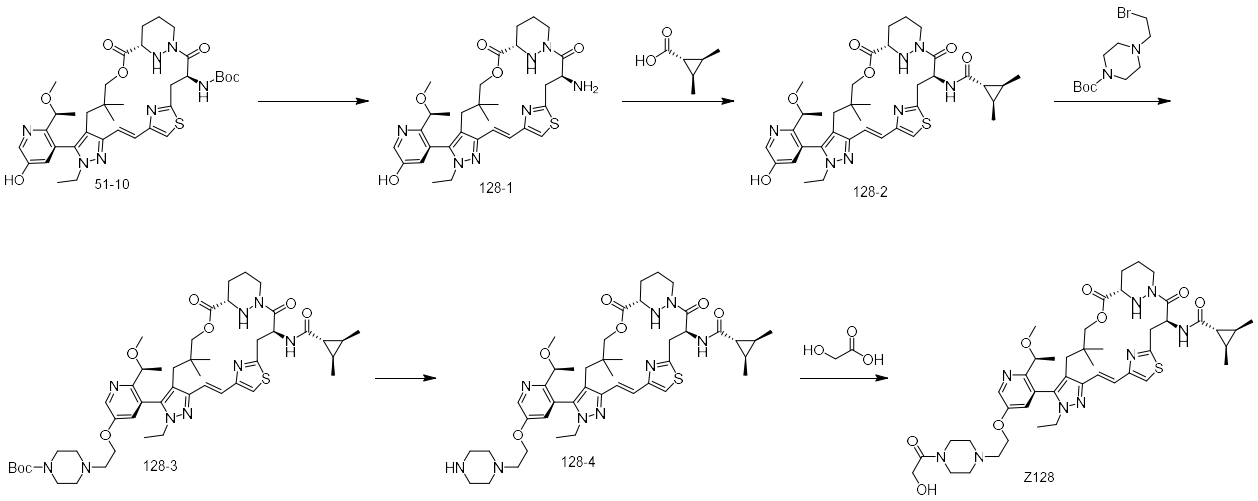
127-1 (2.1 g, 5.975 mmol, rendimiento: 78.07 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 352.2.

Etapa 2: El compuesto 127-1 (200 mg, 0.569 mmol) se disolvió en una mezcla de 4,0 ml de tetrahidrofurano y 0.5 ml de agua, y la solución se enfrió a 0-5 °C. Se añadió lentamente gota a gota peróxido de hidrógeno (0.970 ml, 0.854 mmol), y después se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa de hidróxido de litio 1 mol/l (0.854 ml, 0.854 mmol). La mezcla se agitó a 20-25 °C durante 18 h. Después de que se completó la reacción, se añadió lentamente gota a gota 1.0 ml de solución saturada de sulfito de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con 10.0 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en diclorometano, y el producto deseado se extrajo con una solución acuosa de hidróxido de litio monohidrato. El pH de la solución acuosa de hidróxido de litio se ajustó a 2.5-3.0 con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano:éter de petróleo = 20 %-60 %) para dar el compuesto diana 127-2 (71 mg, 0.369 mmol, rendimiento: 64.89 %). ES-API: $[M+23]^+$ = 192.3.

Etapa 3: El compuesto 127-2 (10.37 mg, 0.054 mmol) se disolvió en diclorometano (2.0 ml) y se añadieron el compuesto 51-13 (21 mg, 0.027 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (20.50 mg, 0.054 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (10.45 mg, 0.081 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.0 h Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (4.0 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (8.0 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5.0 ml x 3), se secó, y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de ácido fórmico) para dar (2S)-2-bencil-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-metilbutanamida (Z127, 7.35 mg, 0.008 mmol, rendimiento: 28.60 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 953.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 6H), 5.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18 – 3.14 (m, 4H), 3.06 – 3.01 (m, 4H), 2.88 – 2.64 (m, 4H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m,

2H), 1.70 -1.60 (m, 1H), 1.52 -1.40 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.29 (s, 3H).

Ejemplo 41. Síntesis del Compuesto Z128



Etapa 1: El compuesto 51-10 (100 mg, 0.138 mmol) se disolvió en metanol (0.5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 *M*, 2 ml) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 128-1 (86 mg, producto crudo) como un sólido amarillo claro, ES-API: $[M+H]^+$ = 624.1.

Etapa 2: El compuesto 128-1 (86 mg, producto crudo) se disolvió en diclorometano (4 ml). Se añadieron ácido (1*r*,2*R*,3*S*)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (17.31 mg, 0.152 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (68.15 mg, 0.179 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (53.46 mg, 0.414 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el diclorometano. Se añadió agua (20 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 2), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-3 %) para dar el compuesto 128-2 (70 mg, 0.097 mmol, rendimiento en dos etapas: 70.53 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 720.3.

Etapa 3: El compuesto 128-2 (60 mg, 0.083 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 ml), y se añadieron carbonato de potasio (34.55 mg, 0.250 mmol), yoduro de potasio (13.84 mg, 0.083 mmol) y 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (73.31 mg, 0.250 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 70 °C durante 17 h bajo

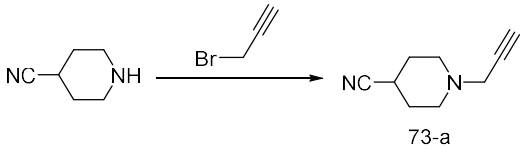
atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 2), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0 %-40 %) para dar el compuesto 128-3 (60 mg, 0.064 mmol, rendimiento: 77.55 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 932.3.

Etapa 4: El compuesto 128-3 (30 mg, 0.032 mmol) se disolvió en metanol (0.5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 *M*, 1 ml) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 128-4 (27 mg, producto crudo) como un sólido amarillo claro, ES-API: $[M+H]^+$ = 832.2.

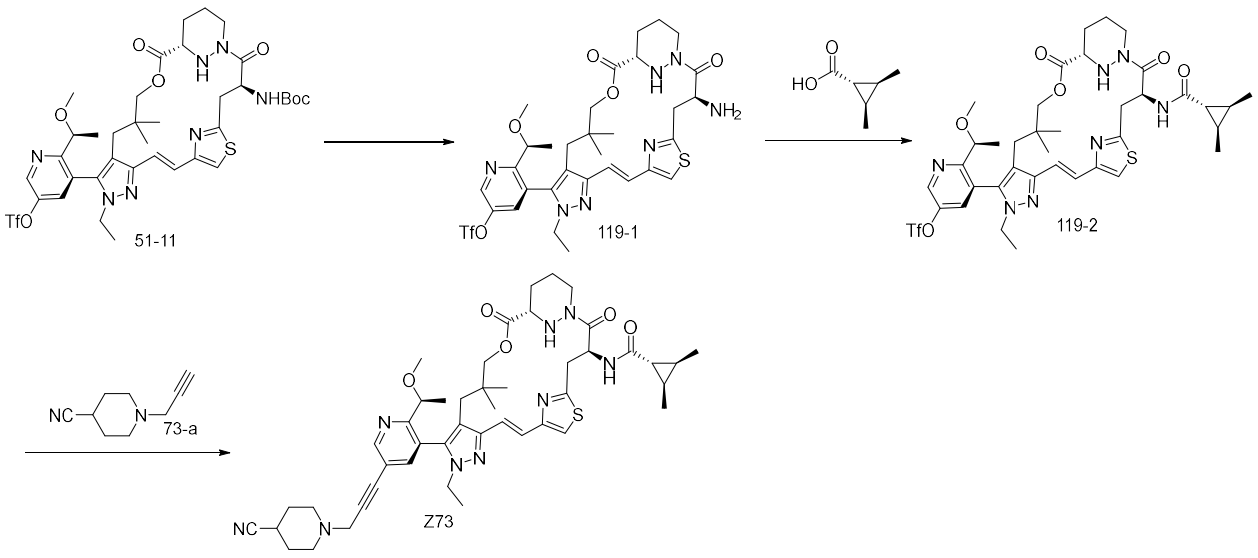
Etapa 5: El compuesto 128-4 (27 mg, producto crudo) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadieron ácido 2-hidroxiacético (3.7 mg, 0.049 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (15 mg, 0.04 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (13 mg, 0.1 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el diclorometano. Se añadió agua (10 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml × 3), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((4^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-1^{1}-etil-1^{5}-(R_a)-(5-(2-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-yl)etoxi)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z128, 6 mg, 0.007 mmol, rendimiento en dos etapas: 21 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 890.5.

Ejemplo 42. Síntesis del Compuesto Z73



73-a



Etapa 1: Se disolvió 4-piperidincarbonitrilo (1000 mg, 9.078 mmol) en acetonitrilo (15 ml), y se añadieron carbonato de potasio (2509.16 mg, 18.156 mmol) y 3-bromoprop-1-ino (1079.88 mg, 9.078 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completó la reacción, se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 73-a (1000 mg, 6.747 mmol, rendimiento: 74.33 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 149.1.

Etapa 2: Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano (7.5 ml, 4 M) a una solución del compuesto 51-11 (250 mg, 0.292 mmol) en metanol (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo 119-1 (220 mg, rendimiento: 99 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 756.1.

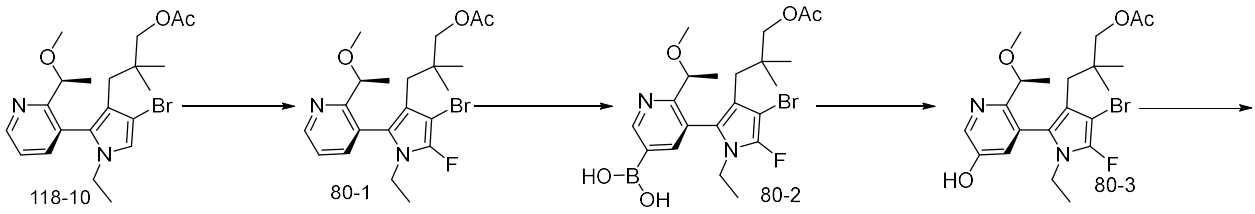
Etapa 3: Se añadieron secuencialmente ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (43.19 mg, 0.378 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.3 ml, 1.746 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (144 mg, 0.378 mmol) a una solución del compuesto 119-1 (220 mg, 0.291 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo un baño de agua helada. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), y después la mezcla resultante se lavó con agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada sobre gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 0-40 %) para dar el compuesto 119-2 (170 mg, rendimiento: 69 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 852.2.

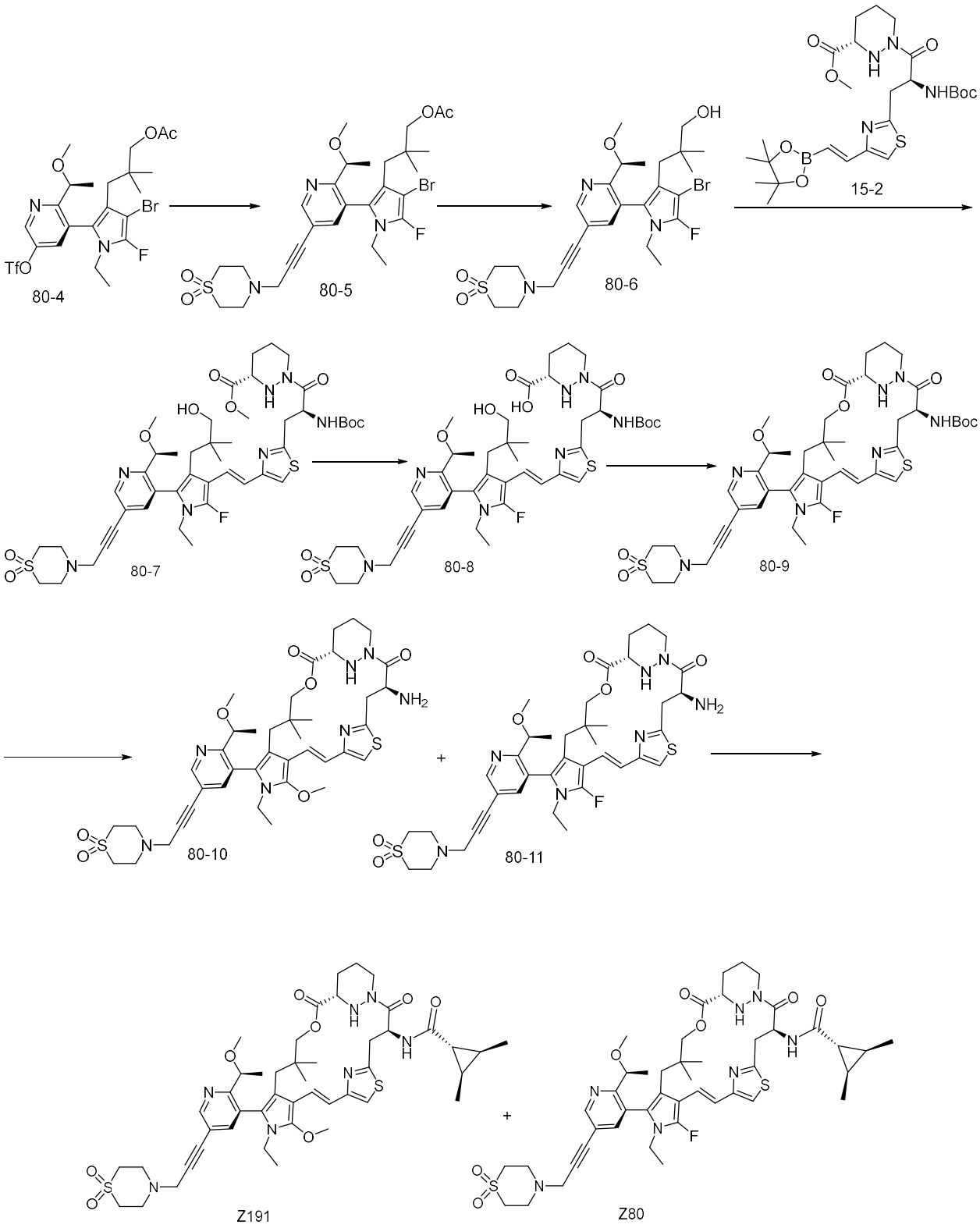
Etapa 4: Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11.5 mg, 0.016 mmol), yoduro de cobre (I) (6 mg, 0.033 mmol), N,N-

diisopropiletilamina (0.06 ml, 0.329 mmol) y cloruro de litio (21 mg, 0.493 mmol) a una solución de compuestos 119-2 (70 mg, 0.082 mmol) y 73-a (37 mg, 0.246 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno, se calentó a 85 °C, y se agitó durante 2 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió 20 ml de agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo entonces con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 ml × 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 2 de bicarbonato de amonio) para dar (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z73, 32.05 mg, rendimiento: 46 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 850.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.36 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.36 (d, J= 15.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, J= 15.2 Hz, 1 H), 5.54 (t, J= 8.8 Hz, 1 H), 5.03 (d, J= 12.0 Hz, 1 H), 4.27- 4.20 (m, 2 H), 4.04- 3.96 (m, 3 H), 3.63- 3.54 (m, 4 H), 3.25- 3.22 (m, 4 H), 3.14- 3.08 (m, 1 H), 2.91- 2.85 (m, 1 H),

2.76- 2.59 (m, 4 H), 2.47- 2.45 (m, 2 H), 2.20- 2.17 (m, 1 H), 1.99- 1.96 (m, 1 H), 1.92- 1.87 (m, 2 H), 1.78- 1.64 (m, 4 H), 1.51- 1.45 (m, 1 H), 1.36 (d, J= 6.4 Hz, 3 H), 1.18- 1.12 (m, 6 H), 1.07- 1.04 (m, 6 H), 0.77 (s, 3 H), 0.33 (s, 3 H).

Ejemplo 43. Síntesis de los Compuestos Z80 y Z191




80-4
80-5
80-6
15-2
80-7
80-8
80-9
80-10
80-11
Z191
Z80

Etapa 1: El compuesto 118-10 (160 mg, 0.37 mmol) se disolvió en acetonitrilo (12 ml), y se añadió 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano bis(tetrafluoroborato) (142 mg, 0.40 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (4 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 80-1 (75 mg, rendimiento: 45.02 %) como un líquido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$= 455.1, 457.1.

Etapa 2: El compuesto 80-1 (75 mg, 0.165 mmol), bis(pinacolato)diboro (84 mg, 0.329 mmol), dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio (I) (13 mg, 0.020 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (9 mg, 0.033 mmol) se disolvieron en ciclohexano (8 ml). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 80-2 (82 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 499.1, 501.1.

Etapa 3: El compuesto 80-2 (82 mg, producto crudo) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (99 mg, 0.875 mmol) bajo un baño de hielo. El sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado (4 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-40 %) para dar el compuesto 80-3 (35 mg, rendimiento en dos etapas: 45.2 %) como un líquido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 471.1,473.1.

Etapa 4: El compuesto 80-3 (35 mg, 0.75 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (29 mg, 0.223 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (53 mg, 0.149 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-10 %) para dar el compuesto

80-4 (30 mg, rendimiento: 67.0 %) como un líquido incoloro. ES-API: $[M+H]^+$ = 603.0, 605.0.

Etapa 5: El compuesto 80-4 (30 mg, 0.050 mmol) y 4-prop-2-inil-tiomorfolina-1,1-dióxido (16 mg, 0.089 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9 mg, 0.012 mmol), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0.025 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (32 mg, 0.249 mmol) y cloruro de litio (8 mg, 0.199 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h bajo atmósfera de argón. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 80-5 (30 mg, rendimiento: 96.3 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 626.1, 628.1.

Etapa 6: El compuesto 80-5 (30 mg, 0.048 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1.5 ml), metanol (0.5 ml) y agua (0.5 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (5 mg, 0.120 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con ácido clorhídrico

1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-3 %) para dar el compuesto 80-6 (25 mg, rendimiento: 89.3 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 584.2, 586.2.

Etapa 7: El compuesto 80-6 (25 mg, 0.043 mmol) y el compuesto 15-2 (35 mg, 0.064 mmol) se disolvieron en tolueno (1.5 ml), dioxano (1.5 ml) y agua (0.8 ml), y se añadieron fosfato de potasio (23 mg, 0.107 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (4 mg, 0.005 mmol). El sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 80-7 (28 mg, rendimiento: 70.5 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 928.3.

Etapa 8: El compuesto 80-7 (28 mg, 0.030 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y agua (0.5 ml), y se añadió hidróxido

de litio monohidrato (2 mg, 0.045 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico diluido 1 M y se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 80-8 (27 mg, rendimiento: 97.9 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 914.2.

Etapa 9: El compuesto 80-8 (27 mg, 0.030 mmol) se disolvió en diclorometano (8 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (141 mg, 0.738 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (20 mg, 0.148 mmol) y diisopropiletilamina (114 mg, 0.886 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0.5 M diluido (2 ml x 2) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 80-9 (15 mg, rendimiento: 56.7 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 896.3.

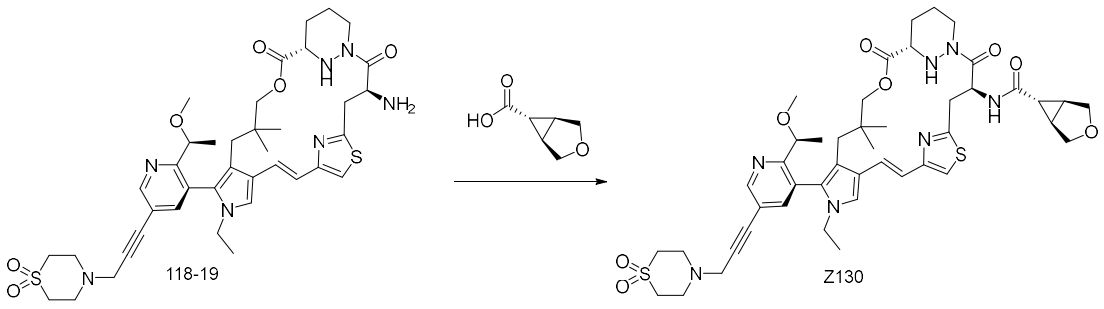
Etapa 10: El compuesto 80-9 (15 mg, 0.017 mmol) se disolvió en metanol absoluto (0.2 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4.0 M (1.0 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar una mezcla (13 mg, producto crudo) de los compuestos 80-10 y 80-11 como un sólido amarillo. Compuesto 80-10: ES-API: $[M+H]^+$ = 808.3, y compuesto 80-11: ES-API: $[M+H]^+$ = 796.3.

Etapa 11: La mezcla (13 mg, producto crudo) del compuesto 80-10 y el compuesto 80-11 se disolvió en diclorometano (3 ml), y se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (3 mg, 0.026 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (8 mg, 0.021 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (11 mg, 0.082 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (20 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (5 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método de ácido trifluoroacético) para obtener 2 compuestos. Uno de los compuestos fue (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^1-etil-1^2-metoxi-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-

hexahidro-1^1H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z191), 3.5 mg, rendimiento: 21.5 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 904.3.

El otro compuesto fue (1r,2R,3S)-N-((4^2Z,8^3S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^1-etil-1^2-fluoro-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z80, 1.7 mg, rendimiento: 10.6 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 892.3.

Ejemplo 44. Síntesis del Compuesto Z130

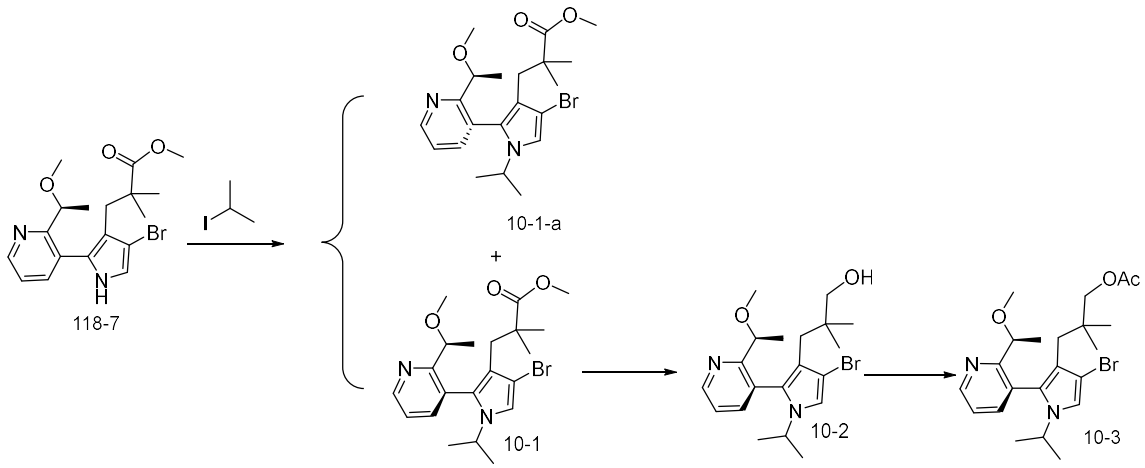


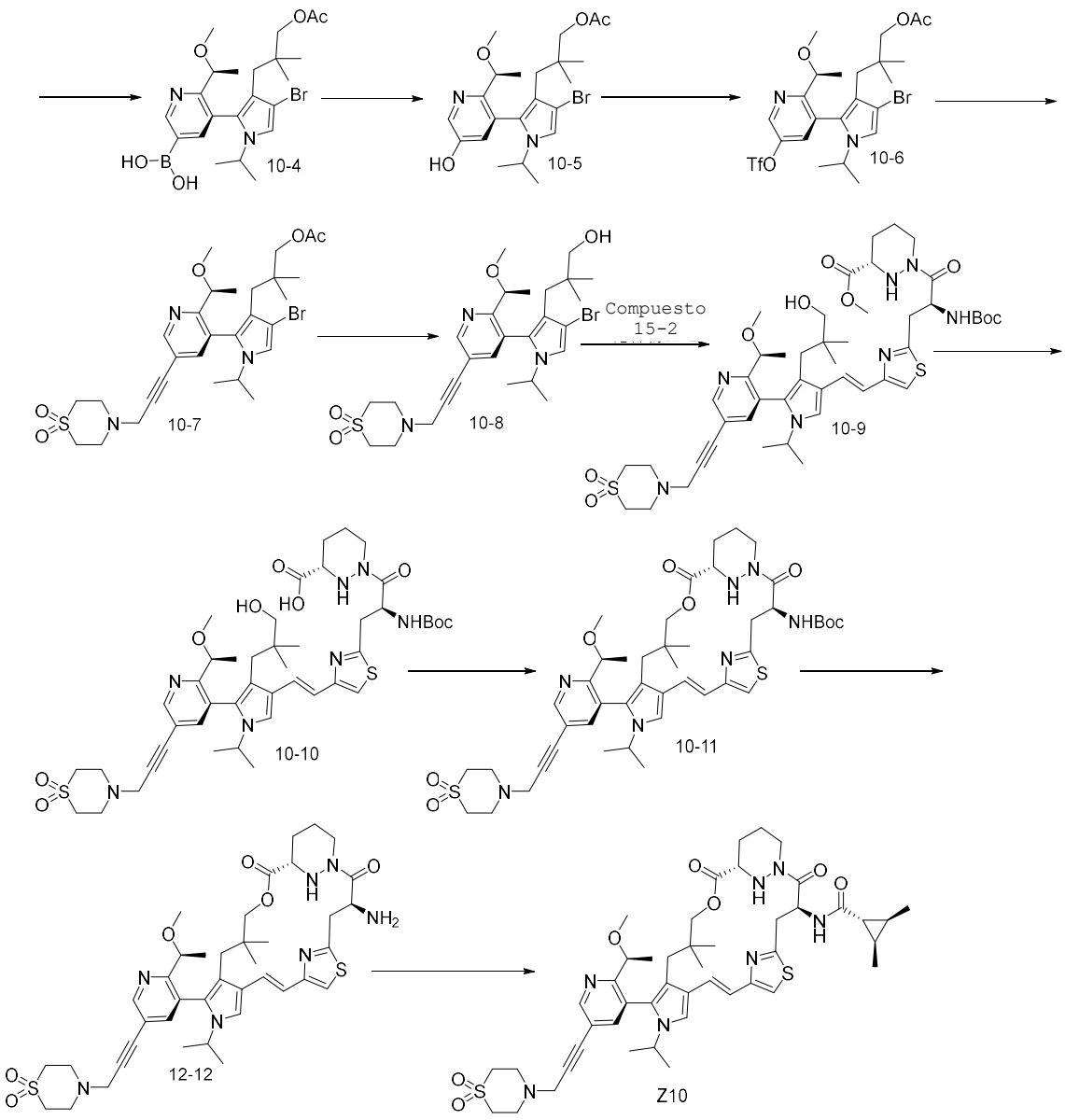
Etapa 1: El compuesto 118-19 (97 mg, 0.125 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabiciclo [3.1.0] hexano-6-carboxílico (16.02 mg, 0.125 mmol),

hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (94.82 mg, 0.249 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (48.34 mg, 0.374 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el diclorometano. Se añadió agua (10 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-4 %) para dar (1*R*,5*S*,6*r*)-*N*-((4^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (Z130, 80 mg, 0.090 mmol, rendimiento: 72.25 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: [M+H]$^{+}$ = 888.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 4H), 3.75 (s, 2H),

3.70 – 3.59 (m, 3H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.19 – 3.14 (m, 4H), 3.10 – 3.00 (m, 5H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 3H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 1H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

Ejemplo 45. Síntesis del Compuesto Z10





Etapa 1: El compuesto 118-7 (1.25 g, 3.16 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (25 ml), y se añadieron carbonato de cesio (3.09 g, 9.49 mmol) y 2-yodopropano (1.61 g, 9.49 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a 60 °C durante 8 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada

(30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el compuesto 10-1 (700 mg, 3 min, tiempo de retención LCMS: 1.97 min, rendimiento: 50.6 %, estructura arbitrariamente designada) como un líquido incoloro, ES-API: $[M+H]^+$ = 437.1, 439.1. e isómero 10-1-a (600 mg, 3 min, tiempo de retención LCMS 1.85 min, rendimiento: 43.4 %, estructura arbitrariamente designada) como un líquido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 437.1, 439.1.

Etapa 2: El compuesto 10-1 (700 mg, 1.60 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml), y se añadió gota a gota una solución 1.0 M de DIBAL-H en n-hexano (4.80 ml, 4.80 mmol) a -70 °C. El sistema de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h, y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron lentamente gota a gota agua (0.50) ml), solución de hidróxido de sodio al 15 % (0.50 ml) y agua (1.25 ml) secuencialmente para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-35 %) para dar el compuesto

10-2 (390 mg, rendimiento: 59.5 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 409.1, 411.1.

Etapa 3: El compuesto 10-2 (390 mg, 0.95 mmol), diisopropiletilamina (369 mg, 2.86 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0.095 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml), y se añadió anhídrido acético (146 mg, 1.43 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto 10-3 (345 mg, rendimiento: 80.2 %) como un líquido viscoso amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 451.1, 453.1.

Etapa 4: El compuesto 10-3 (345 mg, 0.76 mmol), bis(pinacolato)diboro (349 mg, 1.38 mmol), dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (62 mg, 0.092 mmol) y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (41 mg, 0.153 mmol) se disolvieron en ciclohexano (20 ml). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 10-4 (378 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 495.2, 497.2.

Etapa 5: El compuesto 10-4 (378 mg, producto crudo) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (259 mg, 2,29 mmol) bajo un baño de hielo. El sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado (4 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-40 %) para dar el compuesto 10-5 (220 mg, rendimiento en dos etapas: 61.7 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 467.1,469.1.

Etapa 6: El compuesto 10-5 (220 mg, 0.47 mmol) se disolvió en diclorometano (6 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (182 mg, 1.41 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (252 mg, 0.71 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-20 %) para dar el compuesto

10-6 (240 mg, rendimiento: 85.1 %) como un líquido incoloro. ES-API: $[M+H]^+$ = 599.0, 601.0.

Etapa 7: El compuesto 10-6 (240 mg, 0.400 mmol) y 4-prop-2-inil-tiomorfolina-1,1-dióxido (125 mg, 0.72 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70 mg, 0.10 mmol), yoduro de cobre(I) (38 mg, 0.20 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (259 mg, 2.0 mmol) y cloruro de litio (68 mg, 1.60 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h bajo atmósfera de argón. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 10-7 (245 mg, rendimiento: 98.3 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 622.2, 624.2.

Etapa 8: El compuesto 10-7 (245 mg, 0.39 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (2.5 ml) y agua (2.5 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (41 mg, 0.98 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con ácido clorhídrico

1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-3 %) para dar el compuesto 10-8 (200 mg, rendimiento: 87.5 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 580.2, 582.1.

Etapa 9: El compuesto 10-8 (200 mg, 0.34 mmol) y el compuesto 15-2 (284 mg, 0.52 mmol) se disolvieron en tolueno (2 ml), dioxano (6 ml) y agua (2 ml), y se añadieron fosfato de potasio (183 mg, 0.86 mmol) y [1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (22 mg, 0.034 mmol). El sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-8 %) para dar el compuesto 10-9 (245 mg, rendimiento: 77.1 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 924.2.

Etapa 10: El compuesto 10-9 (245 mg, 0.265 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml) y agua (1.5 ml), y se añadió hidróxido de

litio monohidrato (17 mg, 0.40 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto 10-10 (240 mg, rendimiento: 99.5 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 910.3.

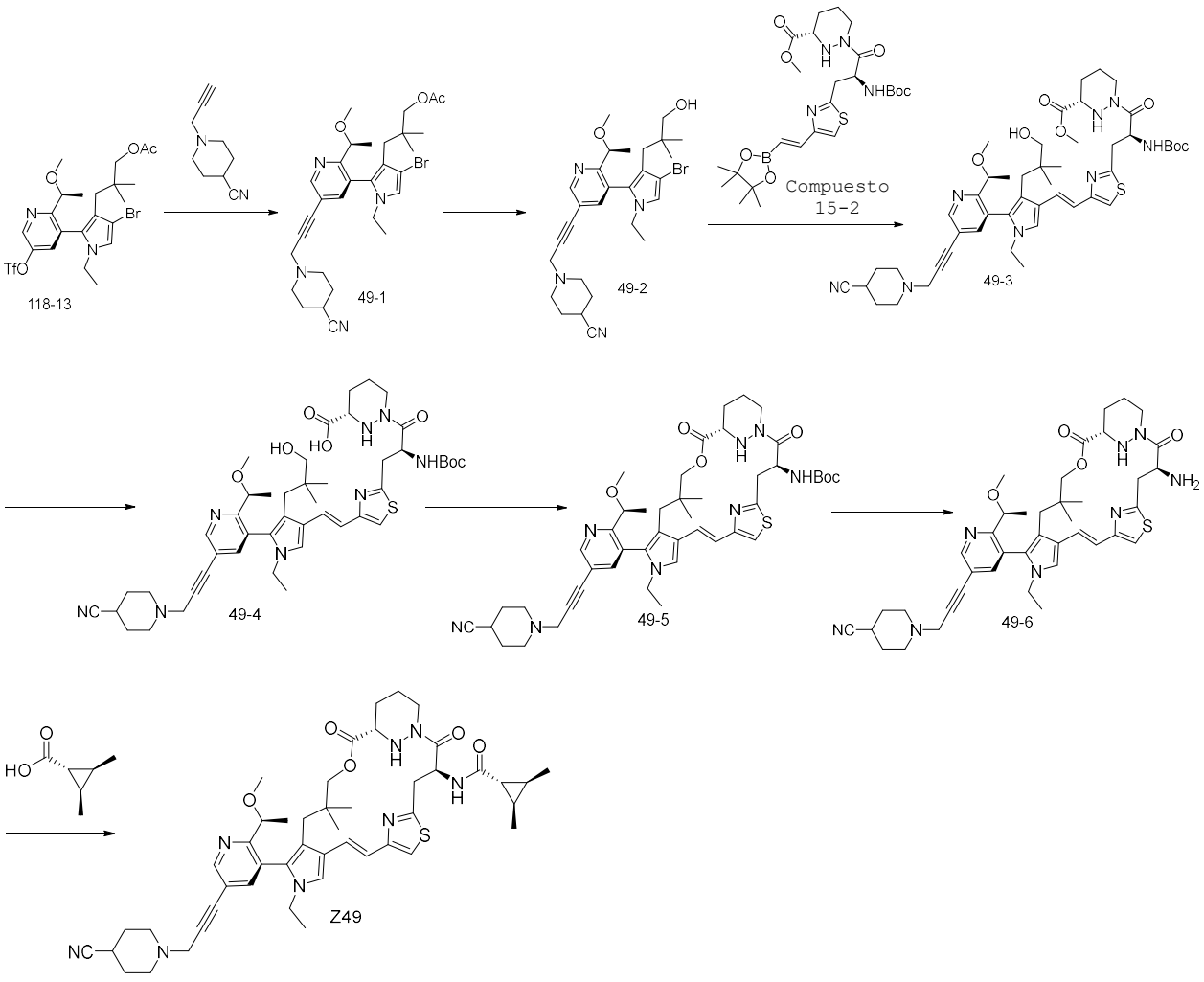
Etapa 11: El compuesto 10-10 (240 mg, 0.26 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.26 g, 6.59 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (178 mg, 1.32 mmol) y diisopropiletilamina (1.02 g, 7.91 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0.5 M diluido (5 ml x 2) y bicarbonato de sodio saturado (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-70 %) para dar el compuesto 10-11 (130 mg, rendimiento: 55.3 %) como un sólido rosado claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 892.2.

Etapa 12: El compuesto 10-11 (130 mg, 0.146 mmol) se disolvió en metanol absoluto (0.75 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4.0 M (3 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 10-12 (115 mg, rendimiento: 99.6 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 792.3.

Etapa 13: El compuesto 10-12 (115 mg, 0.145 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (22 mg, 0.189 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (66 mg, 0.174 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (150 mg, 1.162 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (5 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar el producto deseado (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-isopropil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z10, 80 mg,

rendimiento: 61.0 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 888.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.07 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.20 – 2.99 (m, 10H), 2.73 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.82 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.31 (m, 7H), 1.21 – 1.11 (m, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 6H), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

Ejemplo 46. Síntesis del Compuesto Z49



Etapa 1: El compuesto 118-13 (180 mg, 0.307 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8 ml). Se añadieron 1-(prop-2-in-1-il)piperidina-4-carbonitrilo (91.14 mg, 0.615 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (32.37 mg, 0.046 mmol), yoduro de cobre(I) (17.57 mg, 0.092 mmol), *N*,*N*'-diisopropiletilamina (198.70 mg, 1.537 mmol), y cloruro de litio (52.13 mg, 1.230 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 85 °C durante

4 h bajo atmósfera de argón. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0 %-40 %) para dar el compuesto 49-1 (150 mg, 0.257 mmol, rendimiento: 83.60 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 583.1, 585.1.

Etapa 2: El compuesto 49-1 (150 mg, 0.257 mmol) se disolvió en metanol (0.3 ml), tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio (15.39 mg, 0.643 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a acidez débil (aproximadamente pH 6) con ácido clorhídrico diluido (1 M). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-4 %) para dar el compuesto 49-2 (140 mg, 0.259 mmol,

rendimiento: 100 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 541.2, 543.2.

Etapa 3: El compuesto 49-2 (120 mg, 0.222 mmol) se disolvió en tolueno (1.5 ml), dioxano (4.5 ml) y agua (1.5 ml). El compuesto 15-2 (243.97 mg, 0.443 mmol), fosfato de potasio (117.59 mg, 0.554 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (14.43 mg, 0.022 mmol) se añadieron a la solución anterior, y el sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-30 %) para dar el compuesto 49-3 (170 mg, 0.192 mmol, rendimiento: 86.67 %) como un sólido gris. ES-API: $[M+H]^+$ = 885.4.

Etapa 4: El compuesto 49-3 (170 mg, 0.192 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1 ml), y se añadió hidróxido de litio (9.20 mg, 0.384 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 *M* diluido y se extrajo con

acetato de etilo (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 49-4 (165 mg, 0.189 mmol, rendimiento: 98.62 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 871.3.

Etapa 5: El compuesto 49-4 (165 mg, 0.189 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1072.05 mg, 5.592 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (251.90 mg, 1.864 mmol) y diisopropiletilamina (1.136 ml, 6.524 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico diluido (0.5 *M*, 20 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo: 0-70 %) para dar el compuesto 49-5 (100 mg, 0.117 mmol, rendimiento: 62.88 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 853.3.

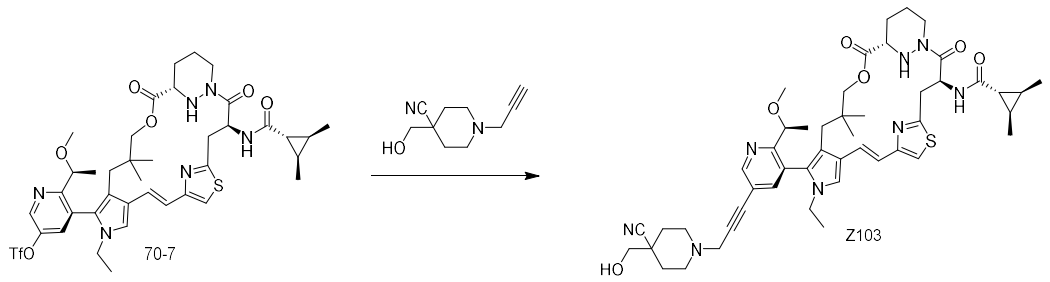
Etapa 6: El compuesto 49-5 (100 mg, 0.117 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h Después de

que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (30 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml x 2). La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 49-6 (90 mg, producto crudo) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 753.2.

Etapa 7: El compuesto 49-6 (90 mg, producto crudo) se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (20.01 mg, 0.175 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (57.77 mg, 0.152 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (0.061 ml, 0.351 mmol) a la solución anterior. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el diclorometano. Se añadió agua (10 ml) al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (15 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano:

0-4 %) para dar el producto deseado (*1r*,2*R*,3*S*)-*N*-((4 ^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-(*R*$_a$)-1^{5}-(5-(3-(4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^{1}-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z49, 70 mg, 0.082 mmol, rendimiento en dos etapas: 70.54 %) como un sólido blanco. ES-API: [M +H]$^{+}$ = 849.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 3H), 3.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.22 – 3.21 (m, 4H), 3.11 – 3.06 (m, 1H), 2.90 – 2.89 (m, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 4H), 2.45 – 2.41 (m, 1H),2.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 3H), 1.75 – 1.65 (m, 5H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 – 1.14 (m, 3H), 1.07 – 1.04 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

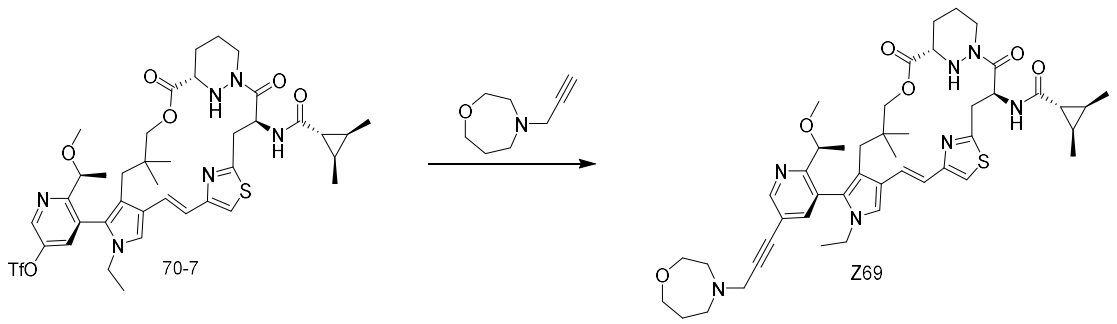
Ejemplo 47. Síntesis del Compuesto Z103



Etapa 1: El compuesto 70-7 (100 mg, 0.118 mmol) se disolvió en acetonitrilo (6 ml). Se añadieron 4-(hidroximetil)-1-(prop-2-in-1-il)piperidina-4-carbonitrilo (62.84 mg, 0.353 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (16.50 mg, 0.024 mmol), yoduro de cobre(I) (4.28 mg, 0.022 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (0.082, 0.470 mmol), y cloruro de litio (29.89 mg, 0.705 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 1.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0 %-4 %) para dar el producto deseado (1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((4^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-(*R*$_{a}$)-1^{5}-(5-(3-(4-ciano-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}-etil-

12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-piyrrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z103, 80 mg, 0.091 mmol, rendimiento: 77.44 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 879.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 4H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.27 – 1.13 (m, 3H), 1.08 – 1.05 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

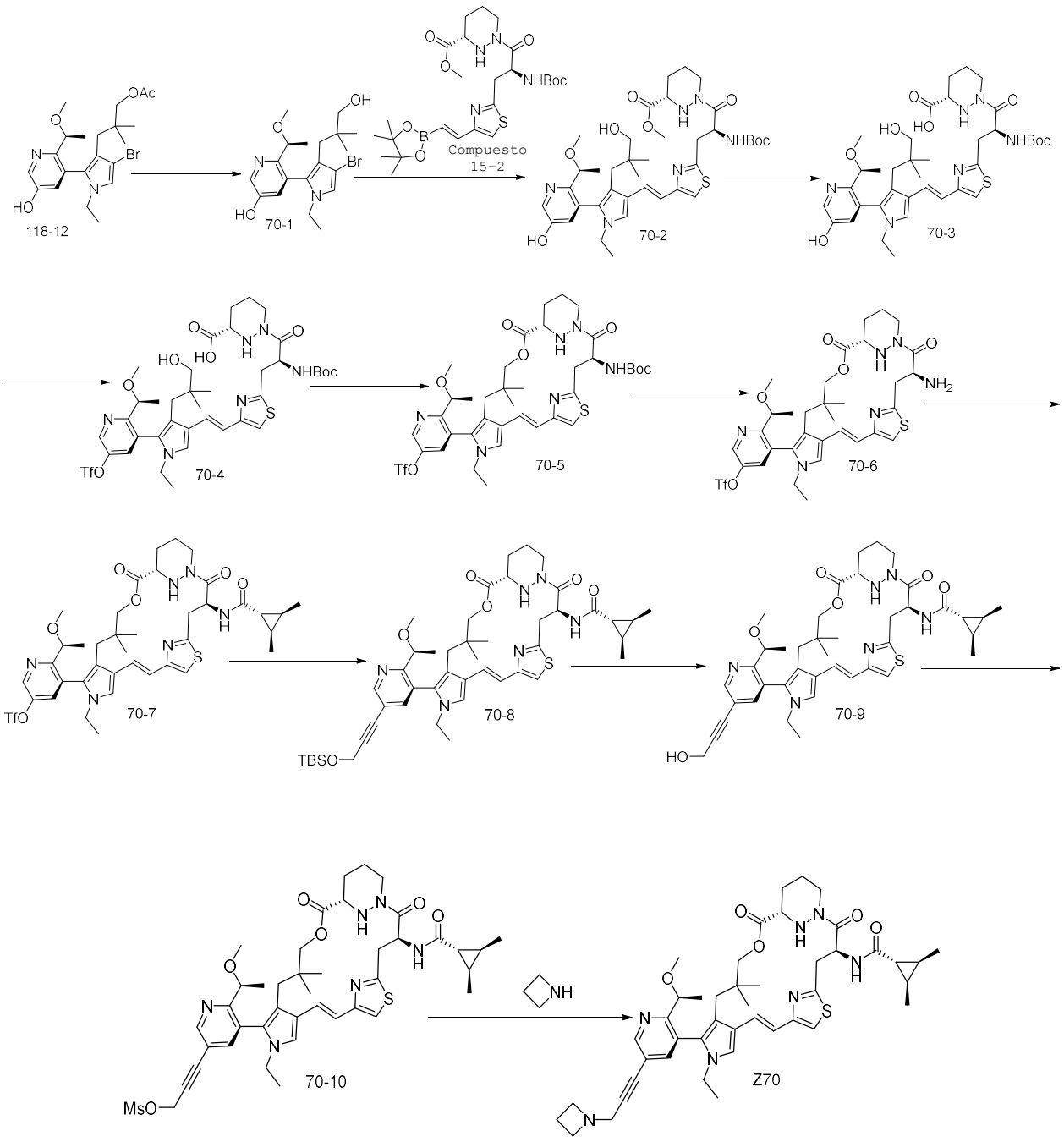
Ejemplo 48. Síntesis del Compuesto Z69



Etapa 1: El compuesto 70-7 (120 mg, 0.141 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron 4-(prop-2-in-1-il)-1.4-oxacepano (58.89 mg, 0.423 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (19.80 mg, 0.028 mmol), yoduro de cobre(I) (10.74 mg, 0.056 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (0.098, 0.564 mmol), y cloruro de litio (35.87 mg, 0.846 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 1.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-4 %) para dar (1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((4^2*Z*,8^3*S*,2*E*,6*S*)-(*R*$_a$)-1^5-(5-(3-(1,4-oxazepan-4-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-11H-10-

oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z69, 90 mg, 0.107 mmol, rendimiento: 75.97 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 840.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 4H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 5H), 2.68 – 2.59 (m, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 5H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.21 – 1.12 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 9H), 0.71 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).

Ejemplo 49. Síntesis del Compuesto Z70



Etapa 1: El compuesto 118-12 (150 mg, 0.33 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (41 mg, 0.98 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h.

La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 70-1 (95 mg, rendimiento: 69.8 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 411.2,413.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H), 0.48 (s, 3H).

Etapa 2: El compuesto 70-1 (95 mg, 0.23 mmol) y el compuesto 15-2 (191 mg, 0.35 mmol) se disolvieron en tolueno (1 ml), dioxano (3 ml) y se añadieron agua (1 ml), y fosfato de potasio (122 mg, 0.58 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg, 0.023 mmol). El sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel

de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 70-2 (150 mg, rendimiento: 86.0 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 755.3.

Etapa 3: El compuesto 70-2 (80 mg, 0.106 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2.5 ml) y agua (0.8 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (7 mg, 0.16 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto 70-3 (74 mg, rendimiento: 94.3 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 741.3.

Etapa 4: El compuesto 70-3 (74 mg, 0.10 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (39 mg, 3.0 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (53 mg, 0.15 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0.5 M diluido (2 ml x 2) y salmuera saturada (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel

de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-30 %) para dar el compuesto 70-4 (70 mg, rendimiento: 80.3 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 873.3.

Etapa 5: El compuesto 70-4 (130 mg, 0.149 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (714 mg, 3.72 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (101 mg, 0.745 mmol) y diisopropiletilamina (577 mg, 4.47 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0.5 M diluido (4 ml x 2) y bicarbonato de sodio saturado (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-35 %) para dar el compuesto 70-5 (55 mg, rendimiento: 43.2 %) como un sólido rosado claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 855.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.85 – 3.63 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13-3.12 (m, 2H), 2.82 – 2.59 (m,

2H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.40 – 1.34 (m, 12H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.24 (s, 3H).

Etapa 6: El compuesto 70-5 (55 mg, 0.064 mmol) se disolvió en metanol absoluto (0.3 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4.0 M (1.5 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 70-6 (48 mg, rendimiento: 98.9 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 755.1.

Etapa 7: El compuesto 70-6 (48 mg, 0.064 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (9 mg, 0.083 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31 mg, 0.083 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (66 mg, 0.509 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (5 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-40 %)

para dar el compuesto 70-7 (52 mg, rendimiento: 96.1 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 851.2.

Etapa 8: El compuesto 70-7 (52 mg, 0.061 mmol) y 4-terc-butildimetil (2-propiloxi)silano (31 mg, 0.183 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (4 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9 mg, 0.012 mmol), yoduro de cobre(I) (4 mg, 0.018 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (31 mg, 0.244 mmol) y cloruro de litio (10 mg, 0.244 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 3 h bajo atmósfera de argón. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-50 %) para dar el compuesto 70-8 (32 mg, rendimiento: 60.1 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 871.3.

Etapa 9: El compuesto 70-8 (167 mg, 0.192 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), y se añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.3 ml, 0.30 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, y la

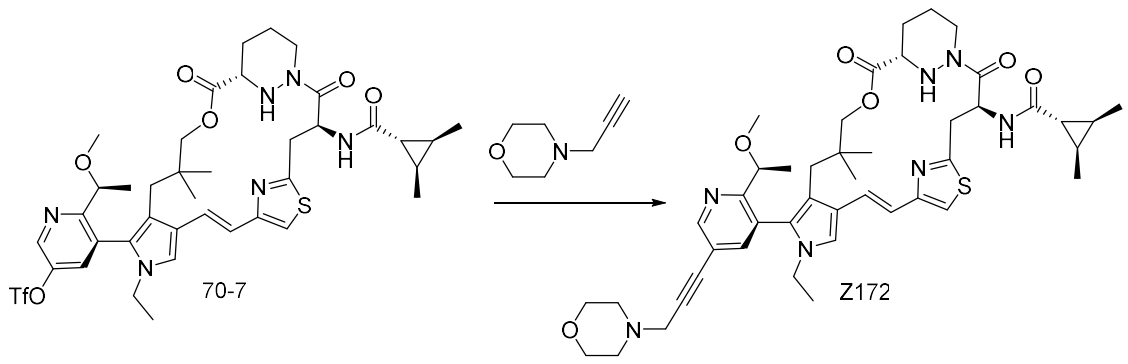
mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (5 ml) y salmuera saturada (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-3 %) para dar el compuesto 70-9 (125 mg, rendimiento: 86.1 %) como un sólido de color rosado claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 757.3.

Etapa 10: El compuesto 70-9 (125 mg, 0.165 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (64 mg, 0.495 mmol) y anhidrido metanosulfónico (43 mg, 0.247 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 70-10 (130 mg, rendimiento: 94.3 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 835.3.

Etapa 11: El compuesto 70-10 (115 mg, 0.138 mmol) y diisopropiletilamina (36 mg, 0.275 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml), y se añadió azetidina (39 mg, 0.689 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-4 %) para dar el producto

deseado (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z, 8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(azetidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z70, 70 mg, rendimiento: 63.8 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 796.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 3.95 – 3.75 (m, 3H), 3.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 8H), 3.09 (dd, *J* = 14.8, 8.8 Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 3H), 1.80 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.20 – 1.11 (m, 3H), 1.09 – 0.99 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

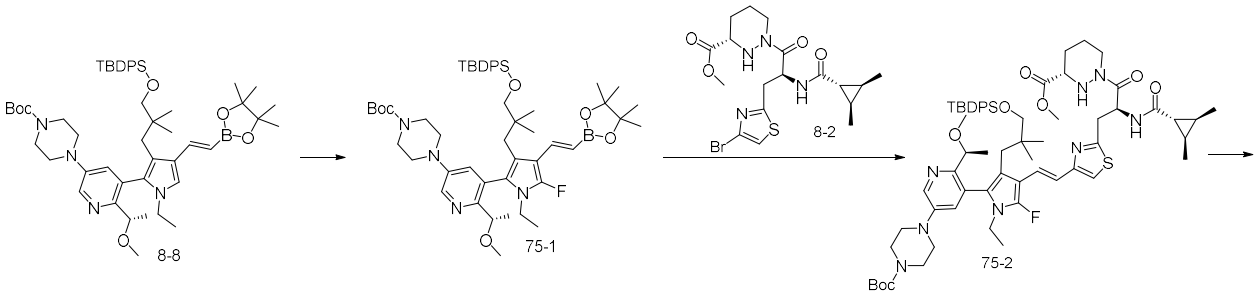
Ejemplo 50. Síntesis del Compuesto Z172

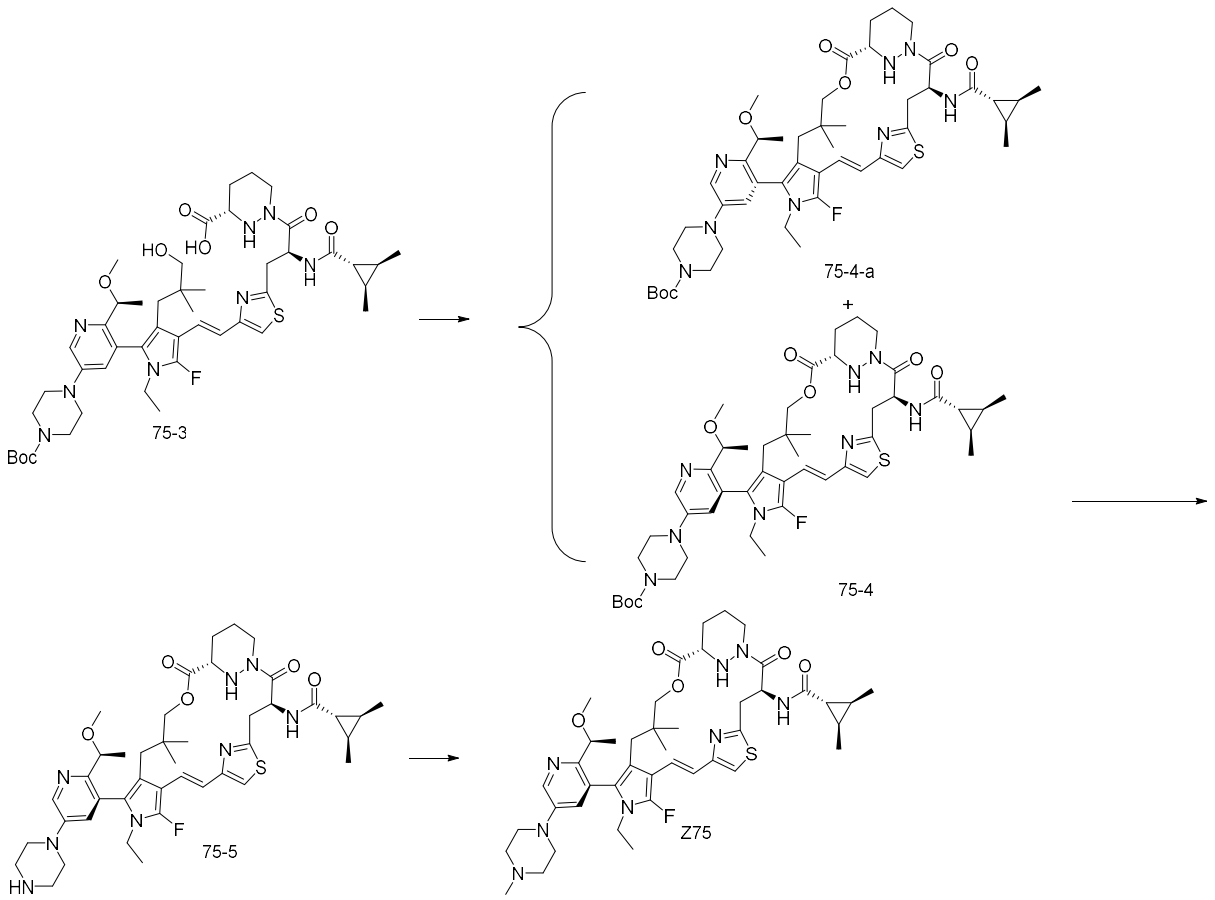


Etapa 1: El compuesto 70-7 (120 mg, 0.141 mmol) y 1-(morfolin-4-il)-2-propino (71 mg, 0.564 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (6 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (20 mg, 0.028 mmol), yoduro de cobre(I) (8 mg, 0.042 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (73 mg, 0.564 mmol) y cloruro de litio (24 mg, 0.564 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de argón. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 3), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar el producto deseado (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z, 8^{3}S, 2E, 6S)-1^{1}-etil-(R_a)-1^{5}-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(3-morfolinoprop-1-in-1-yl)piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z172, 80 mg,

rendimiento: 68.7 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 826.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 8H), 3.22-3.21 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 5H), 2.22 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.44-1.43 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.07 – 1.04 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

Ejemplo 51. Síntesis del Compuesto Z75





Etapa 1: El compuesto 8-8 (450 mg, 0.51 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) bajo un baño de hielo, y se añadió 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (179 mg, 0.51 mmol). El sistema de reacción se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-60 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 75-1 (250 mg) como un aceite amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 909.3.

Etapa 2: Una solución mixta del compuesto 75-1 (250 mg, 0.28 mmol), compuesto 8-2 (169 mg, 0,36 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (18 mg, 0.03 mmol) y fosfato de potasio (175 mg, 0.83 mmol) en tolueno (4 ml), dioxano (4 ml) y agua (2 ml) se hizo reaccionar a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con salmuera saturada (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (0-55 % (tetrahidrofurano:diclorometano = 5:4) /éter de petróleo) para dar el compuesto 75-2 (150 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 1175.2.

Etapa 3: El compuesto 75-2 (120 mg, 0.1 mmol) en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 M (2 ml, 2.00 mmol) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se disolvió en una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar el compuesto 75-3 (90 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 923.3.

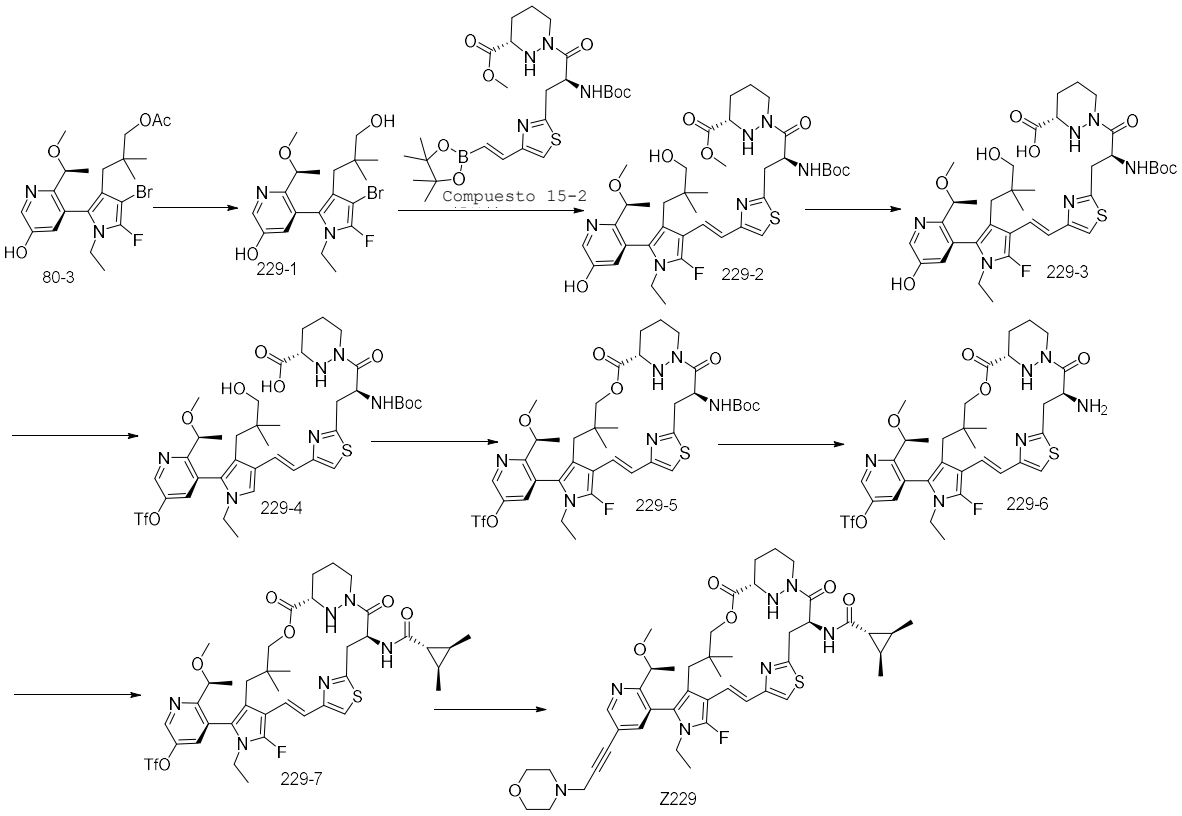
Etapa 4: El compuesto 75-3 (90 mg, 0.1 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.51 ml, 2.93 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (105 mg, 0.78 mmol) y clorhidrato de 1- (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (467 mg, 2.44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, se concentró y se purificó por cromatografía preparativa (tetrahidrofurano: éter de petróleo = 1:1) para dar el compuesto 75-4 (29 mg, 3 min, tiempo de retención LCMS 1.98 min, rendimiento: 33 %, estructura arbitrariamente designada) como un sólido blanco, ES-API: $[M+H]^+$ = 905.3, e isómero 75-4-a (20 mg, 3 min, tiempo de retención LCMS: 1.94 min, rendimiento: 23 %, estructura arbitrariamente designada) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 905.3.

Etapa 5: Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0.1 ml) a una solución del compuesto 75-4 (29 mg, 0.032 mmol) en diclorometano (0.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (1 ml) y se concentró para dar el compuesto 75-5 (25 mg). ES-API: $[M+H]^+$ = 805.2.

Etapa 6: El compuesto 75-5 (25 mg, 0.031 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml), y se añadió una gota de solución acuosa de formaldehído al 37 % y ácido acético (2 mg) bajo un baño de hielo, seguido de la adición de acetato de borohidruro de sodio (20 mg, 0.093 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se inactivó con 3 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron, y se concentró por evaporación rotatoria, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1r,2S,3R)-*N*-((4^{2}Z,8^{3}R,2E,6R)-1^1-etil-1^2-fluoro-1^5-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z75, 3.7 mg, rendimiento: 13 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 820.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 – 8.30 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.11 (m, 2H), 3.96 – 3.78 (m, 3H), 3.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 4H), 2.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.22 (s,

3H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.21 – 1.11 (m, 3H), 1.09 – 1.01 (m, 6H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.34 (s, 3H).ES-API: $[M+H]^+$= 819.3.

Ejemplo 52. Síntesis del Compuesto Z229



Etapa 1: El compuesto 80-3 (2,3 g, 4,89 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), metanol (10 ml) y agua (20 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (0.51 g, 12.20 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

18 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-5 %) para dar el compuesto 229-1 (1.69 g, rendimiento: 80.7 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 429.1, 431.1.

Etapa 2: El compuesto 229-1 (1.64 g, 3,82 mmol) y el compuesto 15-2 (3.36 g, 6.11 mmol) se disolvieron en tolueno (17 ml), dioxano (50 ml) y se añadieron agua (17 ml), y fosfato de potasio (2.03 g, 9.55 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.25 g, 0.38 mmol). El sistema de reacción se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 85 °C durante 23 h. Se añadieron acetato de etilo (150 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-70 %) para dar el compuesto 229-2 (2.45 g, rendimiento: 83.0 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 773.2.

Etapa 3: El compuesto 229-2 (2.45 g, 3.17 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (10 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (0.27 g, 6.34 mmol) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1 M diluido y se extrajo con acetato de etilo (80 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto 229-3 (2.40 g, rendimiento: 99.8 %) como un sólido amarillo. ES-API: $[M+H]^+$ = 759.3.

Etapa 4: El compuesto 229-3 (2.2 g, 2.90 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml), y se añadieron diisopropiletilamina (1.50 g, 11.60 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (1.55 g, 4.35 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió diclorometano (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0.5 M diluido (15 ml x 2) y salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-30 %) para dar el compuesto 229-4 (2.37 g, rendimiento: 91.8 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 891.2.

Etapa 5: El compuesto 229-4 (2,37 g, 2,66 mmol) se disolvió en diclorometano (150 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (7.65 g, 39.90 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.80 g, 13.30 mmol) y diisopropiletilamina (6.88 g, 53.20 mmol) a temperatura ambiente. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 0.5 M diluido (50 ml × 2) y bicarbonato de sodio saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-35 %) para dar el compuesto 229-5 (1.55 g, rendimiento: 66.8 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 873.1.

Etapa 6: El compuesto 229-5 (100 mg, 0.115 mmol) se disolvió en diclorometano (2.5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0.5 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (15 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 229-6 (88 mg,

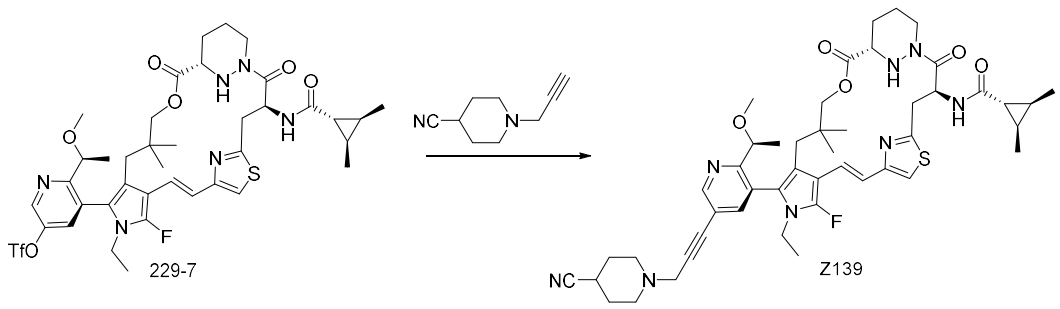
rendimiento: 99.4 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 773.2.

Etapa 7: El compuesto 229-6 (88 mg, 0.114 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (17 mg, 0.148 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (56 mg, 0.148 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (44 mg, 0.342 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (20 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (5 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-40 %) para dar el compuesto 229-7 (80 mg, rendimiento: 80.8 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 869.2.

Etapa 8: El compuesto 229-7 (200 mg, 0.23 mmol) y 1-(morfolin-4-il)-2-propino (86 mg, 0.69 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (24 mg, 0.035 mmol), yoduro de cobre(I) (10 mg, 0.053 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (119 mg, 0.92 mmol) y cloruro de litio (39 mg, 0.92 mmol). El sistema de

reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 3), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1r, 2R, 3S)-N-((4^{2}Z, 8^{3}S, 2E,6S)-1^{1}-etil-1^{2}-fluoro-(R_a)-1^{5}-(2-((S)-1-metoxietil)-5-(3-morfolinoprop-in-1-il)piridin-3-il)-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z229, 105 mg, rendimiento: 54.0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 3.96 – 3.66 (m, 4H), 3.64 – 3.48 (m, 7H), 3.27 – 3.17 (m, 4H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 5H), 2.26 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.82 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.30 (m, 4H), 1.22 – 1.11 (m, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 6H), 0.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.34 (s, 3H).ES-API: $[M+H]^{+}$= 844.3.

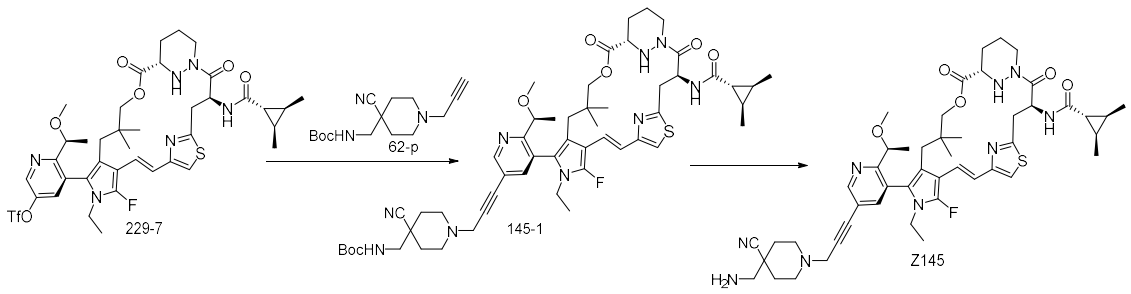
Ejemplo 53. Síntesis del Compuesto Z139



Etapa 1: El compuesto 229-7 (200 mg, 0.23 mmol) y 1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-carbonitrilo (68 mg, 0.46 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (24 mg, 0.035 mmol), yoduro de cobre (I) (10 mg, 0.053 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (119 mg, 0.92 mmol) y cloruro de litio (39 mg, 0.92 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 3), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar el producto deseado (1r, 2R, 3S)-N-((4^{2}Z, 8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-12-fluoro-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z139, 120 mg, rendimiento:

60.2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.38 – 4.16 (m, 2H), 3.99 – 3.65 (m, 4H), 3.62 – 3.48 (m, 3H), 3.27 – 3.16 (m, 4H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 3H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 3H), 1.80 – 1.56 (m, 4H), 1.53 – 1.30 (m, 4H), 1.21 – 1.10 (m, 3H), 1.10 – 1.01 (m, 6H), 0.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.34 (s, 3H).ES-API: $[M+H]^+$= 867.3.

Ejemplo 54. Síntesis del Compuesto Z145



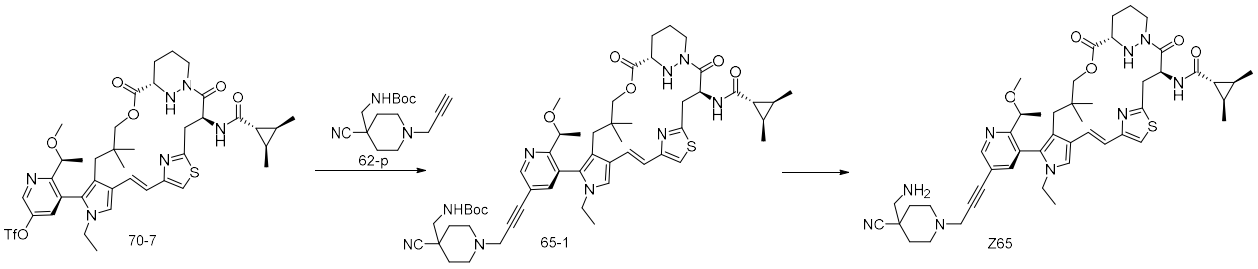
Etapa 1: El compuesto 229-7 (180 mg, 0.21 mmol) y el intermedio 62-p (115 mg, 0.41 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (22 mg, 0.031 mmol), yoduro de cobre(I) (9 mg, 0.048 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (107 mg, 0.83 mmol), y cloruro de litio

(35 mg, 0.83 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 3), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 20-80 %) para dar el compuesto 145-1 (200 mg, rendimiento: 96.9 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 996.3.

Etapa 2: El compuesto 145-1 (200 mg, 0.20 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (40 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (solución de amoníaco-metanol /diclorometano 7 M: 0-8 %) para dar el producto deseado (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z, 8^{3}S, 2E, 6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^1-etil-1^2-fluoro-12,12-dimetil-7,9-

dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z145, 150 mg, rendimiento: 83.4 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 896.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.96 – 3.67 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 4H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 3H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.10 – 1.80 (m, 5H), 1.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.40 (m, 3H), 1.38 – 1.32 (m, 3H), 1.20 – 1.11 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 6H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.34 (s, 3H).

Ejemplo 55. Síntesis del Compuesto Z65

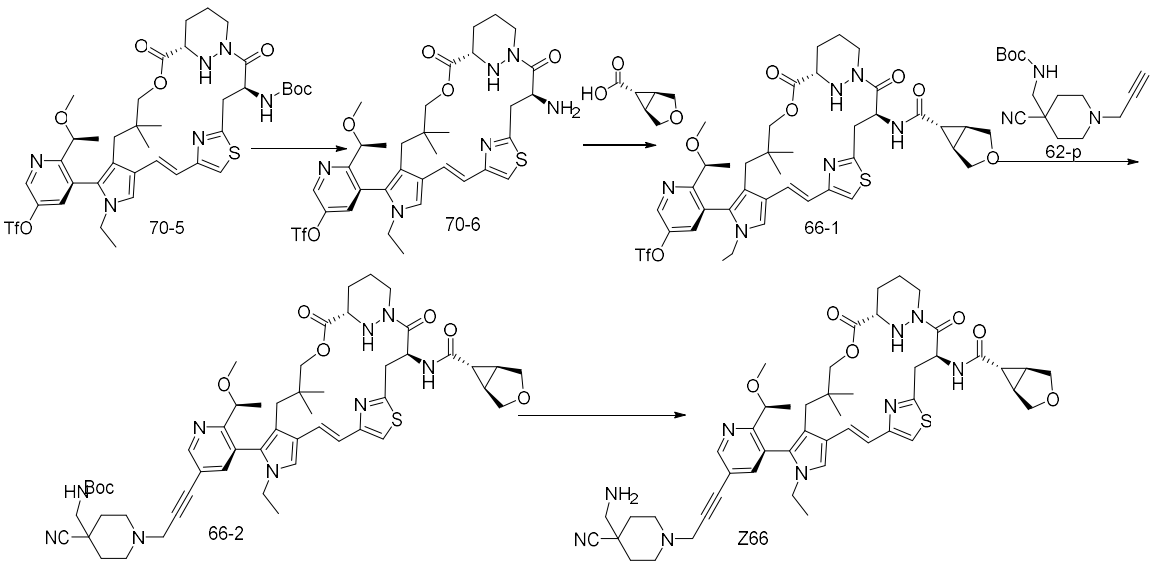


Etapa 1: El compuesto 70-7 (350 mg, 0.411 mmol) y el intermedio 62-p (228 mg, 0.82 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (43 mg, 0.06 mmol), yoduro de cobre(I) (18.2 mg, 0.095 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (212 mg, 1.65 mmol), y cloruro de litio (69 mg, 1.64 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 3), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-60 %) para dar el compuesto 65-1 (340 mg, 0.348 mmol, rendimiento: 84.50 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 978.4.

Etapa 2: El compuesto 65-1 (340 mg, 0.348 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) bajo un baño de agua helada. El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno y se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (15 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-10 %) para dar (1*r*,2*R*,3*S*)-N-((4^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il-11-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-81,82,83,84,85,86-hexahidro-11H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z65, 250 mg, 0.285 mmol, rendimiento: 81.91 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^+$ = 878.3. ES-API: $[M+H]^+$ = 878.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.69-3.51 (m,4H), 3.23-3.21 (m, 4H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.71-2.66 (m, 4H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 3H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 4H), 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.25-1.23 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 3H), 1.06-1.03 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

Ejemplo 56. Síntesis del Compuesto Z66



Etapa 1: Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (2 ml, 4 M, 8.0 mmol) a una solución del compuesto 70-5 (300.0 mg, 0.351 mmol) en metanol (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.0 h. Después de que se completó la reacción como se monitorizó mediante LC-MS, el sistema de reacción se concentró para dar el compuesto crudo 70-6 (310.0 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 755.2.

Etapa 2: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (453.67 mg, 3.510 mmol) a una solución del compuesto 70-6 (310.0 mg, producto crudo) y ácido (1R,5S,6r)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (67.46 mg, 0.526 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (2.0 ml) a 0 °C, y después se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (400.0 mg,

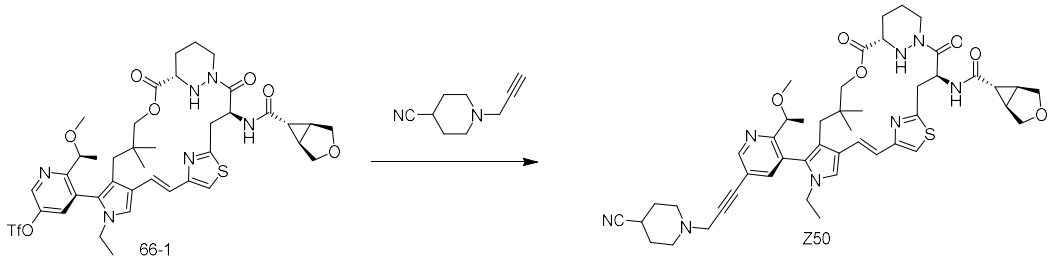
1.053 mmol). El sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y reaccionó durante 10 min. Después de que se completó la reacción como se monitoriza mediante LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera saturada (30 ml x 5). La fase orgánica se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano = 0-2 %) para dar el compuesto 66-1 (240.0 mg, 0.277 mmol, rendimiento: 79.05 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 865.2.

Etapa 3: El intermedio 62-p (60.0 mg, 0.216 mmol) se añadió a una solución del compuesto 66-1 (63.0 mg, 0.073 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (2.0 ml), y después se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (15.0 mg, 0.021 mmol), yoduro de cobre(I) (10.0 mg, 0.052 mmol), N,N-diisopropiletilamina (40,0 mg, 0.310 mmol) y cloruro de litio (15.0 mg, 0.357 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción como se detectó por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera saturada (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo/tetrahidrofurano = 100:0 a 20:80,

v/v) para dar el compuesto 66-2 (60.0 mg, 0.060 mmol, rendimiento: 83.02 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 992.3.

Etapa 4: Se añadió ácido trifluoroacético (0.5 ml, 6.530 mmol) a una solución del compuesto 66-2 (60.0 mg, 0.060 mmol) en diclorometano (2.0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h, y después se concentró por evaporación rotatoria a presión reducida para eliminar el disolvente para dar un producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1*R*,5*S*,6*r*)-N-((4^2*Z*,8^3*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1^5-(5-(3-(4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (Z66, 25.0 mg, rendimiento: 46.34 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 892.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47~8.40 (m, 1H), 8.28~8.26 (m, 1H), 7.45~7.42 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12~7.08(m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58~6.54(m, 1H), 5.33~5.28 (m, 1H), 4.79~4.75 (m, 1H), 3.99~3.96 (m, 2H), 3.68~3.60 (m, 1H), 3.57~3.55 (m, 4H), 3.42~3.35 (m, 1H), 3.29~3.26 (m, 1H), 3.09 (s, 10H), 2.96 (s, 3H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.65~2.62 (m, 2H), 2.47~2.43(m, 3H), 2.22~2.18(m, 2H), 2.01~1.95 (m, 1H), 1.67~1.64 (m, 7H), 1.49 (s, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.32~1.18 (m, 3H), 1.12~1.09 (m, 3H), 0.83~0.79 (m, 3H), 0.46 (s, 3H).

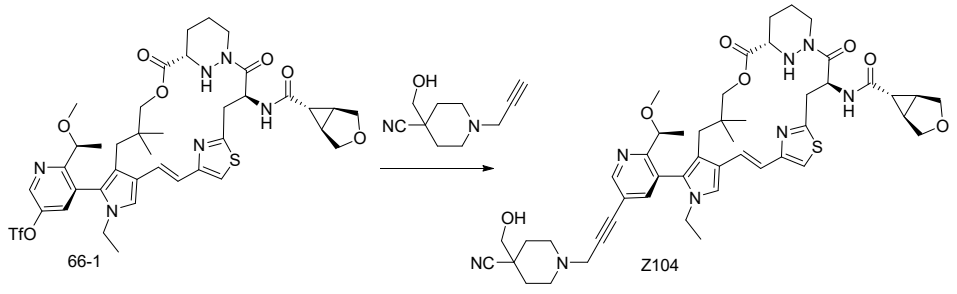
Ejemplo 57. Síntesis del Compuesto Z50



Etapa 1: El compuesto 66-1 (35 mg, 0.040 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 ml). Se añadieron 1-(prop-2-in-1-il)piperidina-4-carbonitrilo (17.99 mg, 0.121 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4.26 mg, 0.006 mmol), yoduro de cobre(I) (2.31 mg, 0.012 mmol), *N*,*N*'-diisopropiletilamina (15.69 mg, 0.121 mmol), y cloruro de litio (6.86 mg, 0.162 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. Después de que completó la adición, el sistema de reacción se agitó a 80 °C durante 1.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de que se completó la reacción, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 2), se secó, y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometanol: 0 %-7 %) para dar (1*R*,5*S*,6*r*)-*N*-((4^{2}*Z*,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-

il)-2-((*S*)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^1*H*-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (Z50, 25 mg, 0.029 mmol, rendimiento: 71.58 %) como un sólido amarillo claro. ES-API: [M+H]$^+$ = 863.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 4H), 3.46 – 3.24 (m, 6H), 2.96 (s, 3H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (s, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 5H), 1.54 – 1.39 (m, 4H), 1.29 – 1.19 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.04 – 0.89 (m, 4H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.47 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

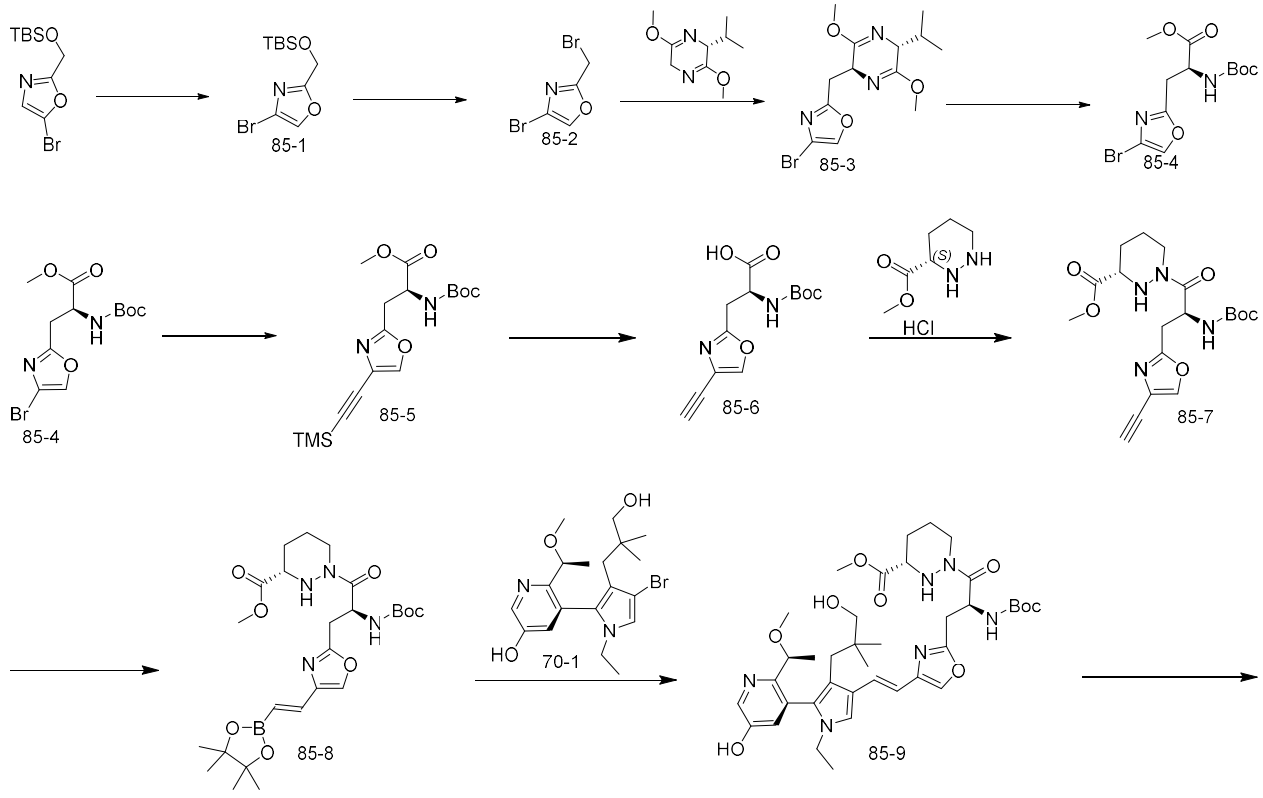
Ejemplo 58. Síntesis del Compuesto Z104

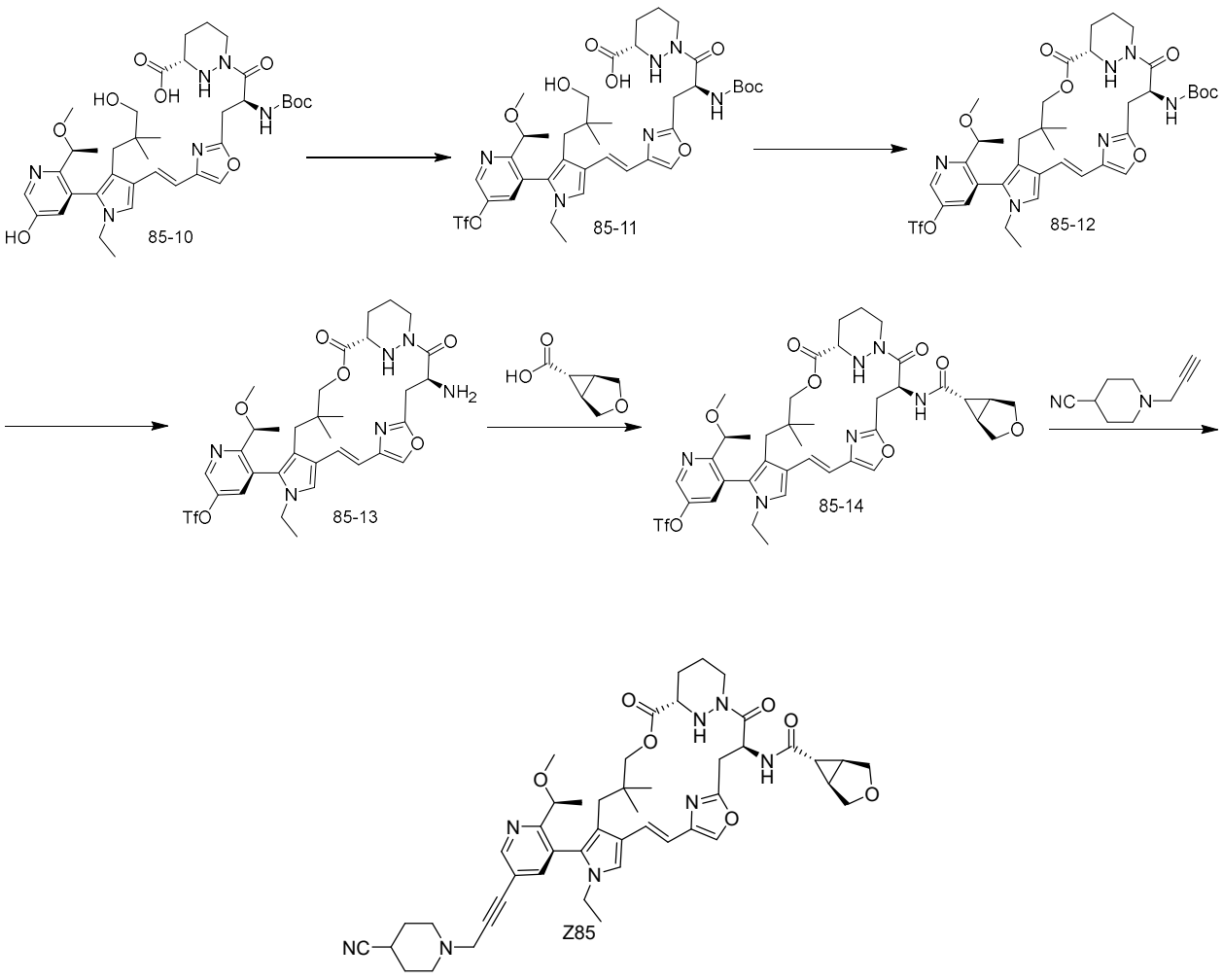


Etapa 1: El compuesto 66-1 (20 mg, 0.023 mmol) y 4-(hidroximetil)-1- (prop-2-inil)hexahidropiridina-4-carbonitrilo (12.36 mg, 0.069 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (6.48 mg, 0.009 mmol), yoduro de cobre (I) (2.66 mg, 0.014 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (0.016 ml, 0.092 mmol) y cloruro de litio (3.88 mg, 0.092 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 3), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-10 %) para dar (1R,5S,6r)-*N*-((4^{2}Z,8^{3}*S*,2*E*,6*S*)-(*R*$_{a}$)-1^{5}-(5-(3-(4-ciano-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^{1}etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^{1},8^{2},8^{3},8^{4},8^{5},8^{6}-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-tiazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolacyclotridecafan-2-en-6-il)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexana-6-carboxamida (Z104, 10 mg, 0.011 mmol, rendimiento: 48.43 %) como un sólido blanco. ES-API: $[M+H]^{+}$ = 893.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_{6}$) δ 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 12.0 Hz,

1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 4H), 3.71 – 3.60 (m, 5H), 3.53 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 5H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.63-1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).

Ejemplo 59. Síntesis del Compuesto Z85





Etapa 1: Se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (12.318 ml, 24.636 mmol) en tetrahidrofurano (2 M) a una solución de 5-bromo-2-(3,3,4,4-tetrametil-2-oxa-3-silapentan-1-il)-1,3-oxazol (4.8 g, 16.424 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) bajo un baño de hielo seco a -78 °C. Después de 30 min, se añadió tetrahidrofurano húmedo y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio (20 ml × 1) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml × 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto 85-1 (2 g, 6.843 mmol, rendimiento: 41.67 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 292.0,294.0.

Etapa 2: Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (1.042 ml, 15.398 mmol) a una solución del compuesto 85-1 (1500 mg, 5.133 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo un baño de agua helada. El sistema de reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h bajo atmósfera de nitrógeno, y después se añadió lentamente una solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3), se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio (100 ml x 1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto 85-2 (433 mg, 1.8 mmol, rendimiento: 35 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 239.9, 241.9.

Etapa 3: N-BuLi (0.651 ml, n-hexano 2.5 M) se añadió gota a gota a una solución de (2R)-3,6-dimetil-2-(prop-2-il)-2,5-dihidropirazina (300 mg, 1.628 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo un baño de hielo seco a -78 °C, y la mezcla se hizo reaccionar durante 30 min

bajo esta condición. Después, una solución del compuesto 85-2 (392.15 mg, 1.628 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió lentamente gota a gota usando una jeringa. La reacción se continuó bajo esta condición durante 30 min y se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3), se lavó con una solución acuosa de NaCl (100 ml × 1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % de acetato de etilo /éter de petróleo) para dar el compuesto 85-3 (360 mg, 1.05 mmol, rendimiento: 64.4 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 344.1, 346.1.

Etapa 4: Se añadió HCl 0.5 M (8.4 ml) a una solución del compuesto 85-3 (360 mg, 1.05 mmol) en acetonitrilo (8 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadieron una solución acuosa de bicarbonato de sodio (8 ml) y $(Boc)_2O$ (0.719 ml, 3.132 mmol). La mezcla de reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3), se lavó con una solución acuosa de NaCl (100 ml × 1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % de acetato de etilo /éter de petróleo) para dar el compuesto

85-4 (260.52 mg, 1.046 mmol, rendimiento: 100 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 349.0, 351.0.

Etapa 5: El compuesto 85-4 (650 mg, 1.592 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se añadieron etiniltrimetilsilano (675.09 mg, 6.873 mmol), yoduro de cobre (I) (32.73 mg, 0.172 mmol), $PdCl_2(pph_3)_2$ (120.63 mg, 0.172 mmol) y DIPEA (1.197 ml, 6.873 mmol). La mezcla se agitó a 80 ℃ durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera saturada (20 ml × 1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-15 % de tetrahidrofurano/éter de petróleo) para dar el compuesto 85-5 (450 mg, 1.228 mmol, rendimiento: 71.46 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 367.1.

Etapa 6: El compuesto 85-5 (450 mg, 1,228 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml), y después se añadió hidróxido de litio monohidrato (51.57 mg, 1.228 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completó la reacción como se detectó por LC-MS, se añadió HCl 1 M hasta pH = 6, y se añadió acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica obtenida por separación líquida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el compuesto 85-6 (360 mg, producto crudo). ES-API: $[M+H]^+$ = 281.0.

Etapa 7: El compuesto 85-6 (360 mg, producto crudo) se disolvió en diclorometano seco (5 ml), y se añadieron secuencialmente NMM 372.60 mg, 3.684 mmol), HOBt (33.18 mg, 0.246 mmol), EDCI (353.08 mg, 1.842 mmol) y clorhidrato de metil(S)-hexahidropiridazina-3-carboxilato (288.33 mg, 1.596 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (30 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml x 1) y salmuera saturada (20 ml x 1) secuencialmente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tetrahidrofurano/éter de petróleo = 1/3) para dar el compuesto 85-7 (350 mg, 0.861 mmol, rendimiento: 70.13 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 407.2.

Etapa 8: Se añadieron CuCl (14.61 mg, 0.148 mmol), t-BuONa (14.17 mg, 0.148 mmol), y Xantphos (85.42 mg, 0.148 mmol) a un matraz de tres cuellos que se secó bajo atmósfera de nitrógeno, y después se añadió tetrahidrofurano seco (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 30 min, y después se añadió una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3.2-dioxaborolan-2-il)-1,3.2-dioxaborolano (337.39 mg, 1.329 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 85-7 (300 mg,

0.738 mmol) y metanol (0.060 ml, 1.476 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 35 °C durante 3 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/5) para dar el compuesto 85-8 (250 mg, 0.468 mmol, rendimiento: 63.38 %), ES-API: $[M+H]^+$ = 535.3.

Etapa 9: El compuesto 85-8 (250 mg, 0.468 mmol) y el compuesto 70-1 (250.15 mg, 0.608 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml), tolueno (2 ml) y agua (2 ml), y se añadieron fosfato de potasio (248.04 mg, 1.170 mmol) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (30.47 mg, 0.047 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió agua (20 ml) para inactivar la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-8 % MeOH/DCM para elución) para dar el compuesto 85-9 (230 mg, 0.311 mmol, rendimiento: 66.54 %), ES-API: $[M+H]^+$ = 739.3.

Etapa 10: El compuesto 85-9 (230 mg, 0.311 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml), y se añadió hidróxido de litio monohidrato (14.37 mg, 0.342 mmol). La mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M hasta pH = 5-6, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml x 1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 85-10 (205 mg, producto crudo), ES-API: $[M+H]^+$ = 725.3.

Etapa 11: DIPEA (0.159 ml, 0.911 mmol) y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (184.62 mg, 0.517 mmol) se añadieron a una solución del compuesto 85-10 (205 mg, producto crudo) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo un globo de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con una solución acuosa de HCl 0.5 M (5 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % de MeOH/DCM para elución) para dar el compuesto 85-11 (130 mg, 0.149 mmol, rendimiento en dos etapas: 47.9 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 857.2.

Etapa 12: El compuesto 85-11 (130 mg, 0.149 mmol) se disolvió en diclorometano seco (30 ml), y HOBt (205.00 mg, 1.517 mmol), DIPEA (686.29 mg, 5.310 mmol) y EDCI (872.47 mg, 4.551 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla se hizo reaccionar durante la noche a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). La mezcla resultante

se lavó secuencialmente con HCl 0.5 M (20 ml x 2) y salmuera saturada (20 ml × 1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (70 % de acetato de etilo /éter de petróleo) para dar el compuesto 85-12 (69 mg, 0.082 mmol, rendimiento: 54.22 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 839.2.

Etapa 13: El compuesto 85-12 (69 mg, 0.082 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), y se añadió TFA (0.5 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 85-13 (70 mg, producto crudo), que se usó directamente en la siguiente etapa. ES-API: $[M+H]^+$ = 739.3.

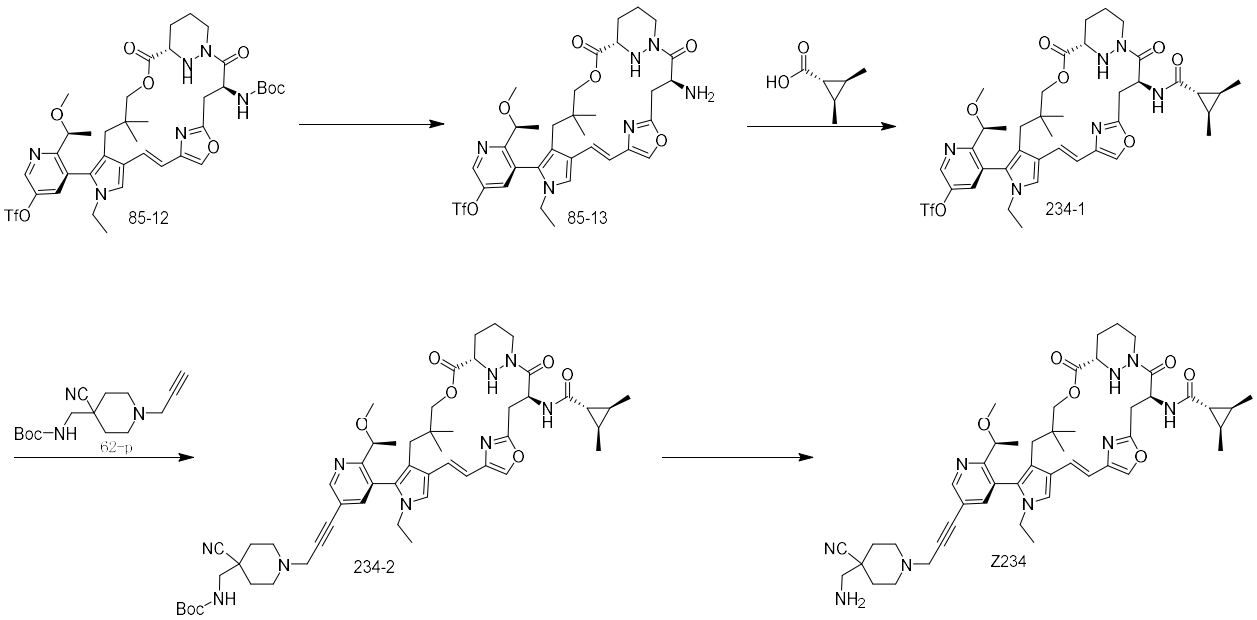
Etapa 14: Se añadieron secuencialmente ácido trans-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (9.09 mg, 0.071 mmol), DIPEA (18.3 mg, 0.142 mmol) y HATU (27 mg, 0.071 mmol) a una solución del compuesto 85-13 (35 mg, producto crudo) en diclorometano (5 ml), y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (20 ml × 3), se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio (30 ml × 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % MeOH/DCM) para dar el compuesto 85-14 (18 mg,

0.0212 mmol, rendimiento en dos etapas: 51.7 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 849.3.

Etapa 15: Se añadieron secuencialmente $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8.41 mg, 0.012 mmol), CuI (2.30 mg, 0.012 mmol), DIPEA (12.16 mg, 0.094 mmol) y cloruro de litio (3.96 mg, 0.094 mmol) a una solución del compuesto 85-14 (18 mg, 0.0212 mmol) y 1-(prop-2-in-1-il)piperidina-4-carbonitrilo (14.23 mg, 0.096 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se calentó a 85 °C y se hizo reaccionar durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 2), se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml × 1) y una solución acuosa de cloruro de sodio (5 ml × 1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1R,5S,6r)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-oxazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (Z85, 5.6 mg, rendimiento: 31.2 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 847.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.54

– 5.43 (m, 1H), 4.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.8, 7.6 Hz, 2H), 3.96 (td, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 9.8, 8.8 Hz, 4H), 3.55 (dt, J = 8.5, 2.9 Hz, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.37 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.99 – 2.96 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 3H), 2.51 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 6H), 1.71 - 1.65 (m, 3H), 1.53 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.20 (s, 3H).

Ejemplo 60. Síntesis del Compuesto Z234



Etapa 1: El compuesto 85-12 (69 mg, 0.082 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0.5 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h.

La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 85-13 (70 mg, producto crudo), que se usó directamente en la siguiente etapa. ES-API: $[M+H]^+$ = 739.3.

Etapa 2: Se añadieron secuencialmente ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (8.09 mg, 0.071 mmol), DIPEA (18.3 mg, 0.142 mmol) y HATU (27 mg, 0.071 mmol) a una solución del compuesto 85-13 (35 mg, producto crudo) en diclorometano (5 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (20 ml × 3), se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio (30 ml × 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo /éter de petróleo = 1/1) para dar el compuesto 234-1 (15 mg, 0.018 mmol, rendimiento en dos etapas: 44 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 835.3.

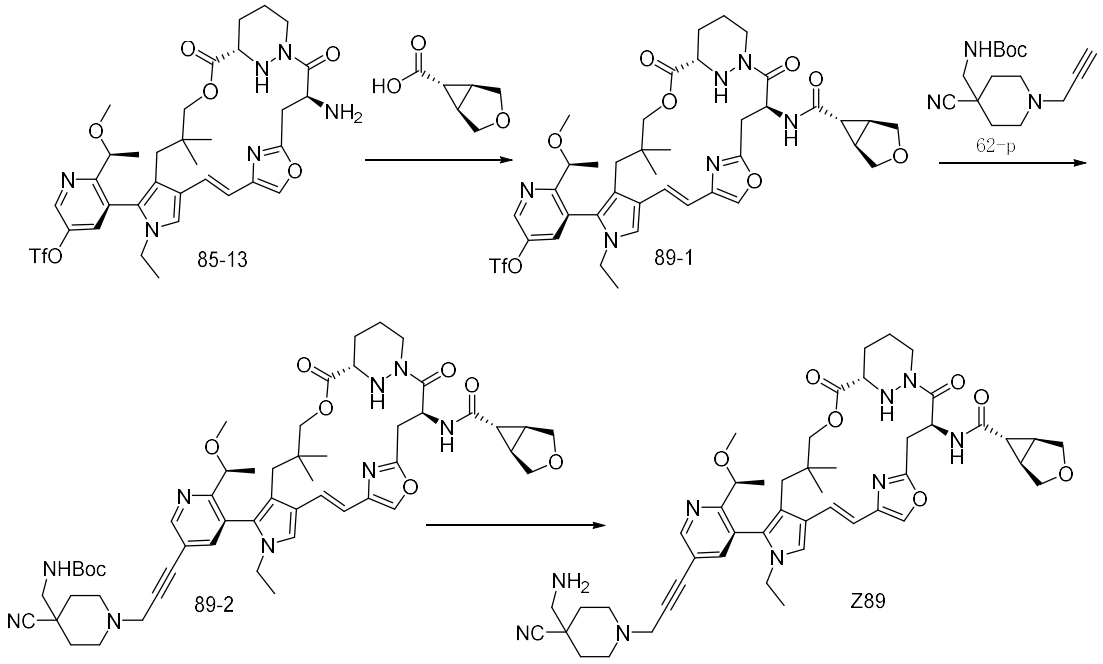
Etapa 3: $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.2 mg, 0.006 mmol), yoduro de cobre(I) (2.30 mg, 0.012 mmol), DIPEA (12.16 mg, 0.094 mmol) y cloruro de litio (3.96 mg, 0.094 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto 234-1 (15 mg, 0.018 mmol) y compuesto intermedio 62-p (23.3 mg, 0.084 mmol) en acetonitrilo (1.5 ml). La mezcla se calentó a 85 °C y reaccionó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 2), se lavó

secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (30 ml × 1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % MeOH/DCM) para dar el compuesto 234-2 (15 mg, 0.0156 mmol, rendimiento: 86.6 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 962.4.

Etapa 4: Se añadió ácido trifluoroacético (0.5 ml) a una solución del compuesto 234-2 (15 mg, 0.0156 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar (1r,2R,3S)-N-((4^{2}Z,8^3 S,2E,6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-yl)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-yl)-1^1-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-hexahidro-1^{1}H-10-oxa-4(4,2)-oxazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida (Z234, 5.4 mg, rendimiento: 40.1 %). ES-API: $[M+H]^+$ = 862.5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.51 – 5.46 (m, 1H), 4.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17– 4.12 (m, 2H), 3.94 (td, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.57–3.54 (m, 3H), 3.37 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.88 –

2.76 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 2.15 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 4H), 1.66 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.54 – 1.32 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.21 – 1.10 (m, 3H), 1.08 - 1.03 (m, 2H), 0.99 - 0.96 (m, 9H), 0.65 (s, 3H), 0.20 (s, 3H).

Ejemplo 61. Síntesis del Compuesto Z89



Etapa 1: el compuesto 85-13 (35 mg, 0.047 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml), y se añadieron ácido trans-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (9 mg, 0.071 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (23 mg, 0.062 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina

(37 mg, 0.284 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (15 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (5 ml) y salmuera saturada (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (tetrahidrofurano/éter de petróleo: 0-75 %) para dar el compuesto 89-1 (35 mg, rendimiento: 87.0 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 849.3.

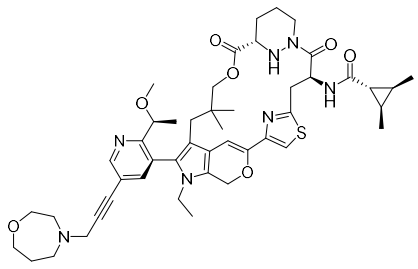
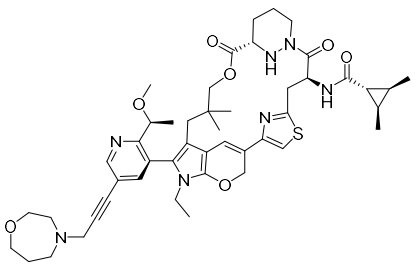
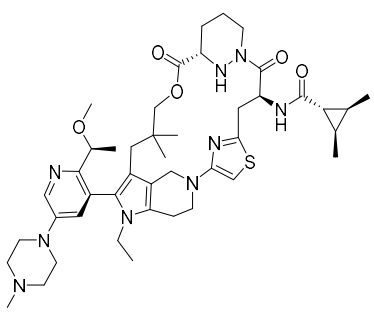
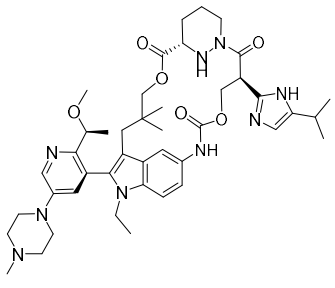
Etapa 2: El compuesto 89-1 (20 mg, 0.024 mmol) y el compuesto intermedio 62-p (20 mg, 0.071 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml), y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3 mg, 0.004 mmol), yoduro de cobre(I) (1 mg, 0.005 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (12 mg, 0.094 mmol), y cloruro de litio (4 mg, 0.094 mmol). El sistema de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (5 ml), se secó y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (metanol/diclorometano: 0-8 %) para dar el compuesto 89-2 (23 mg, rendimiento: 100 %) como un sólido marrón claro. ES-API: $[M+H]^+$ = 976.3.

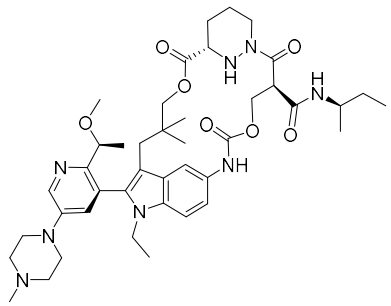
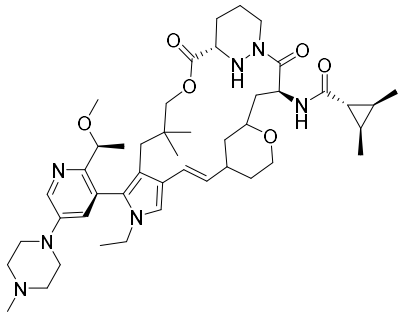
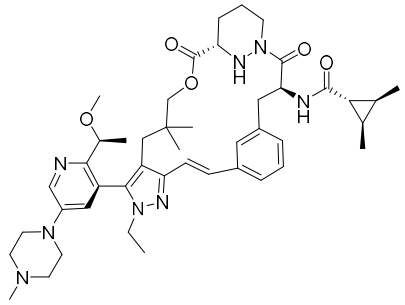
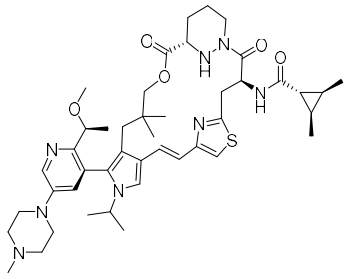
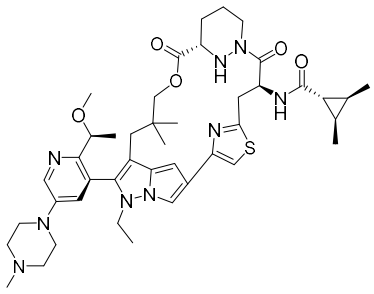
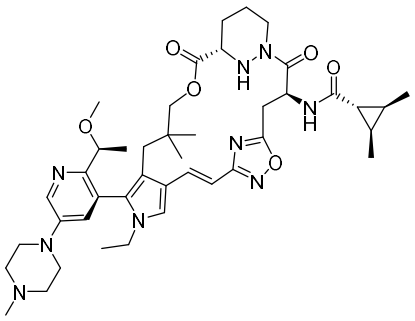
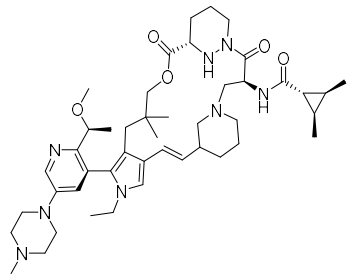
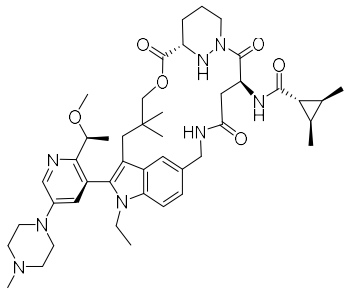
Etapa 3: El compuesto 89-2 (23 mg, 0.024 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml) a 0 °C. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (método 1 de bicarbonato de amonio) para dar el producto deseado (1R,5S,6r)-N-((4^{2}Z,8^{3}S,2E,6S)-(R_a)-1^{5}-(5-(3-(4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il)-2-((S)-1-metoxietil)piridin-3-il)-11-etil-12,12-dimetil-7,9-dioxo-81,82,83,84,85,86-hexahidro-11H-10-oxa-4(4,2)-oxazola-8(1,3)-piridazina-1(3,4)-pirrolaciclotridecafan-2-en-6-il)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (Z89, 6 mg, rendimiento: 29.1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.61 – 5.45 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 4H), 3.67 – 3.53 (m, 5H), 3.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 3H), 2.75 – 2.62 (m, 3H), 2.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.21 (d, *J* =

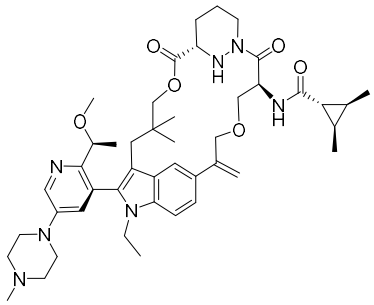
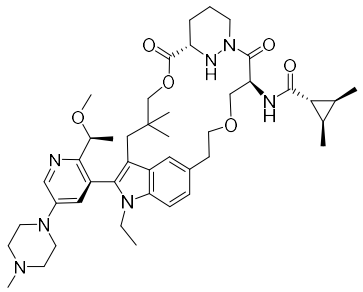
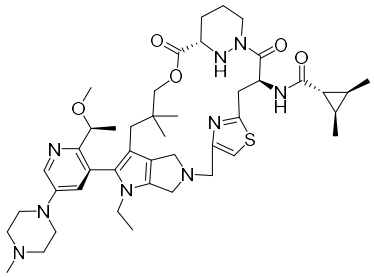
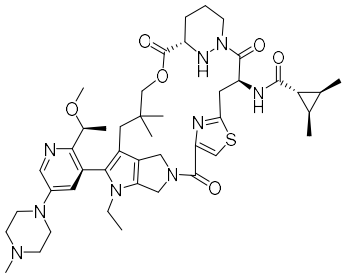
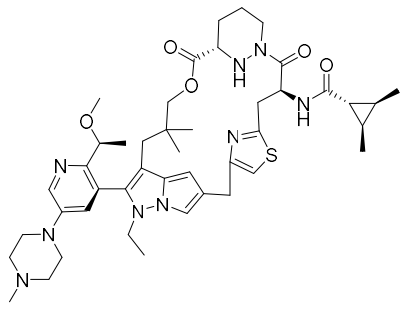
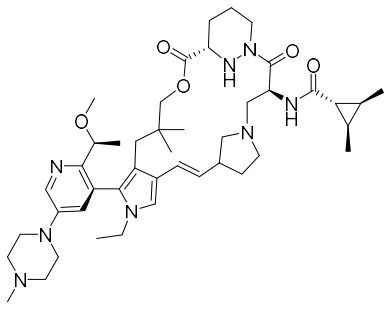
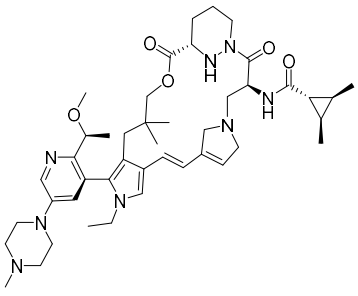
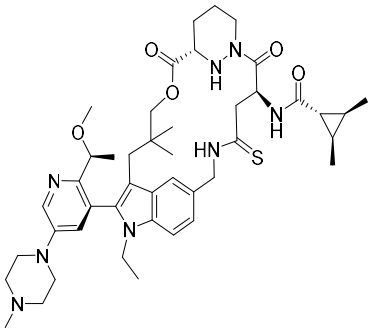
14.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.68 (m, 8H), 1.64 – 1.38 (m, 5H), 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.27 (s, 3H).ES-API: $[M+H]^+$= 876.3.

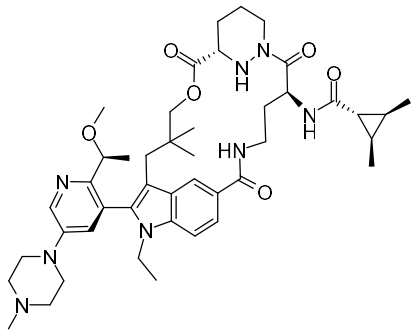
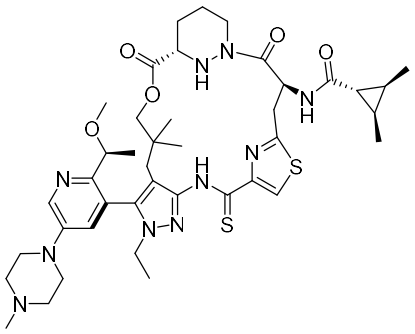
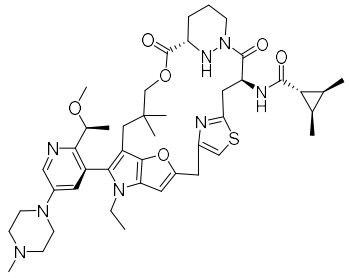
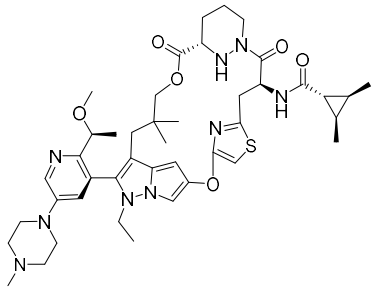
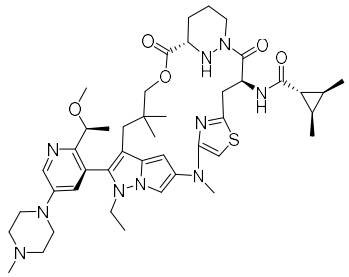
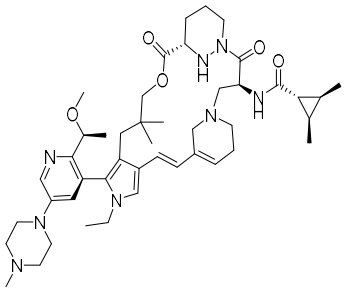
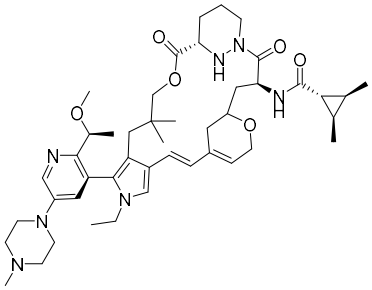
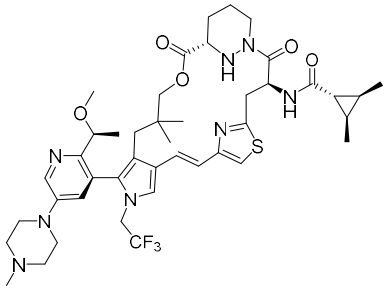
Basado en los métodos descritos en los ejemplos anteriores y modificando algunos de los materiales de partida y/o haciendo referencia a métodos sintéticos conocidos, se sintetizaron los compuestos enumerados en la Tabla A a continuación:

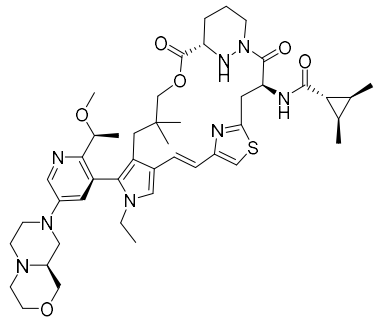
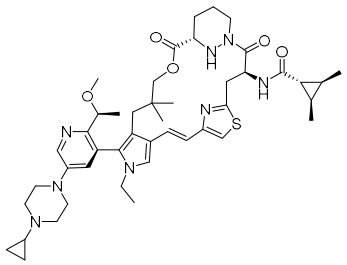
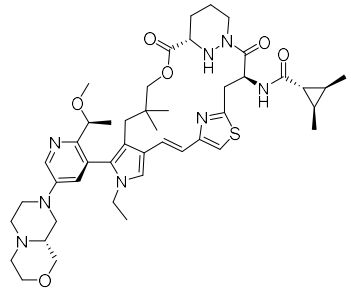
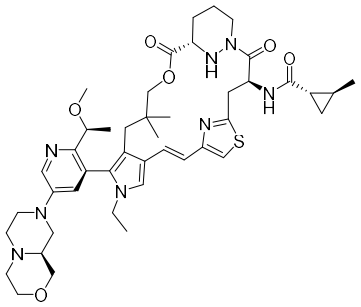
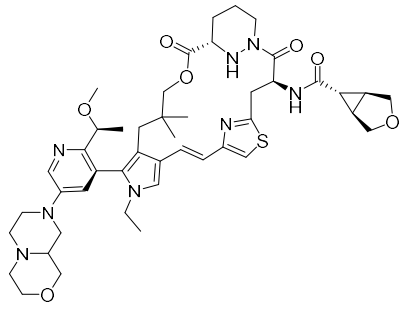
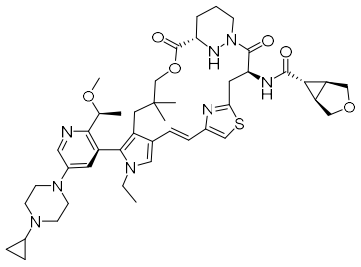
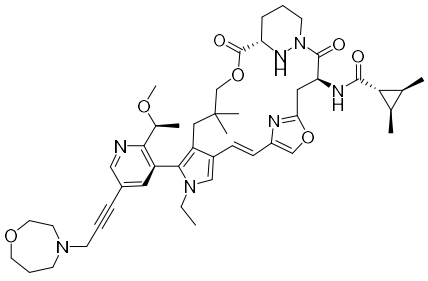
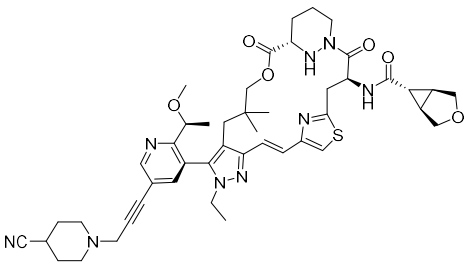
Tabla A

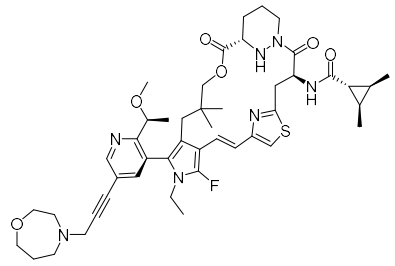
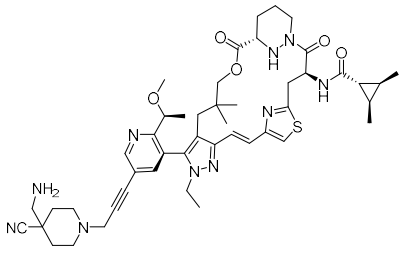
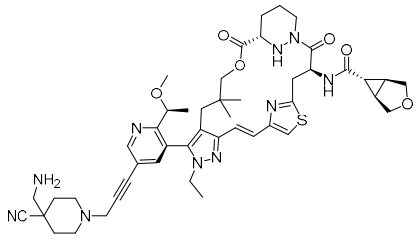
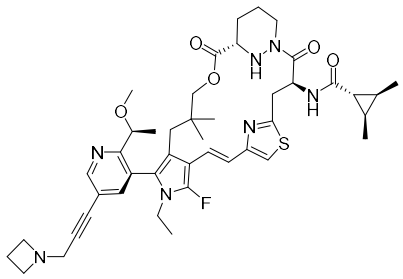
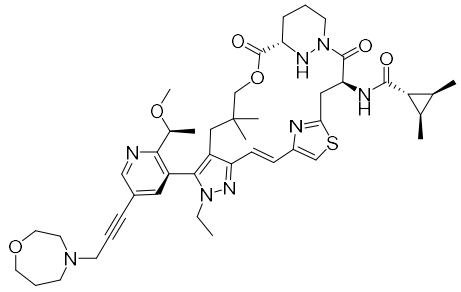
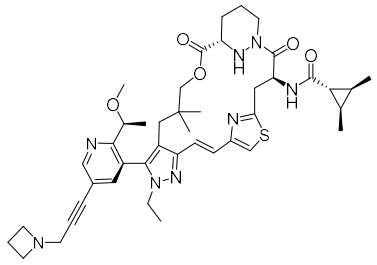
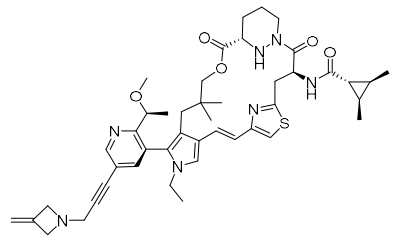
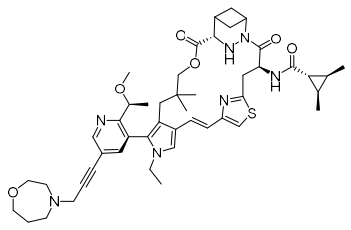
Estructura y número	MS $[M+H]^+$	Estructura y número	MS $[M+H]^+$
 Z6	868.4	 Z7	868.4
	830.5		798.5

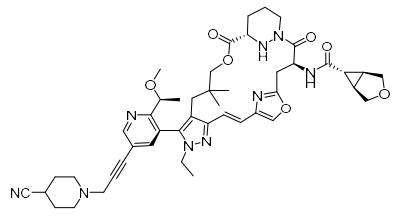
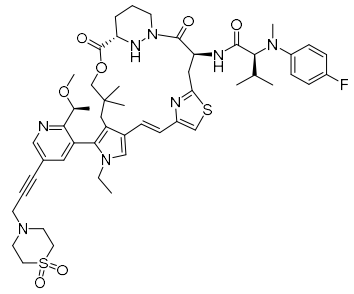
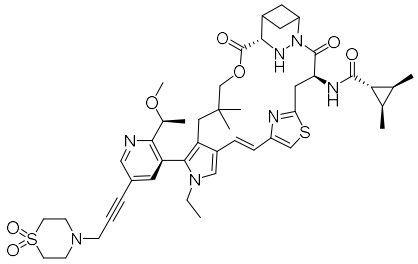
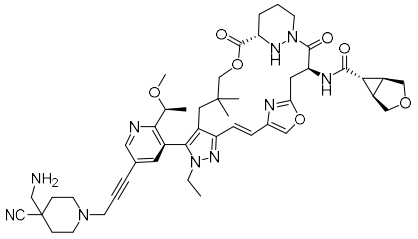
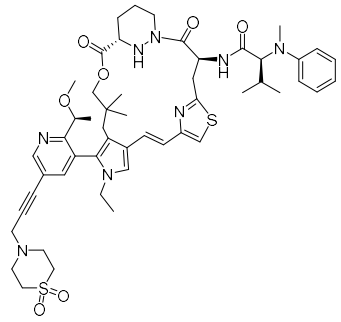
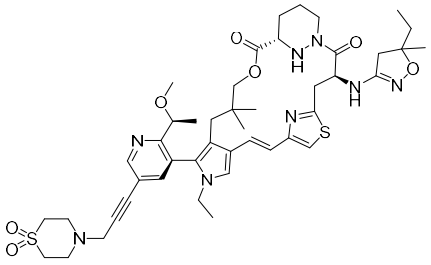
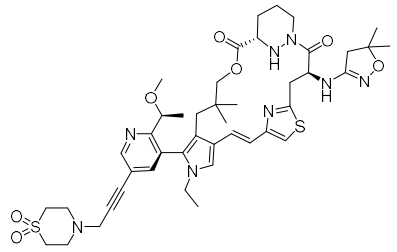
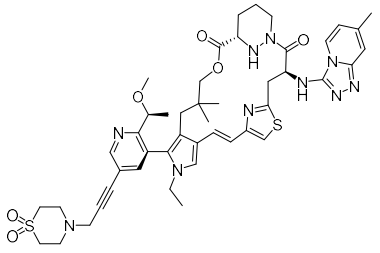
Z9		Z11	
 Z12	789.5	 Z13	802.5
 Z14	795.5	 Z16	815.5
 Z17	814.4	 Z18	786.5
	801.5		799.5

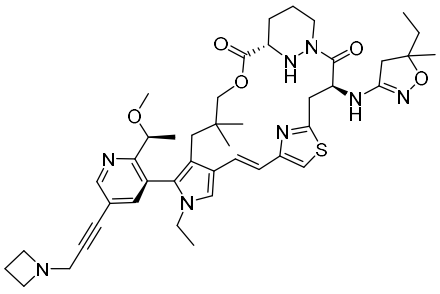
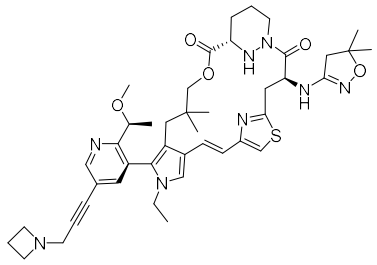
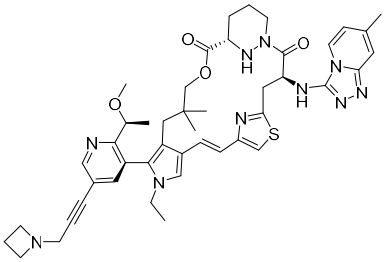
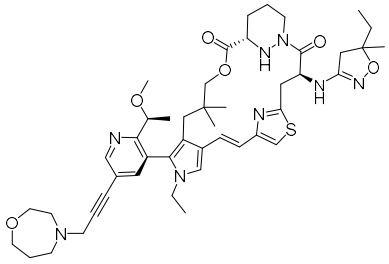
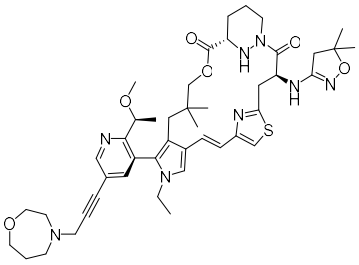
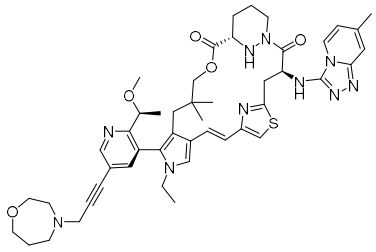
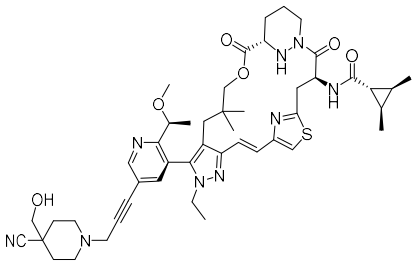
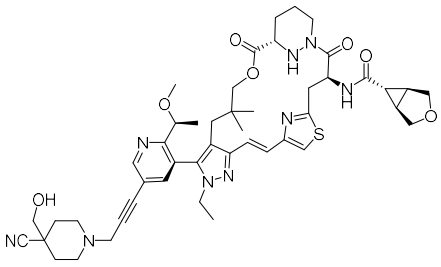
Z19		Z20	
	798.5		786.5
Z21		Z22	
	830.5		844.4
Z23		Z24	
	828.5		787.5
Z25		Z26	
	785.5		815.5
Z27		Z28	

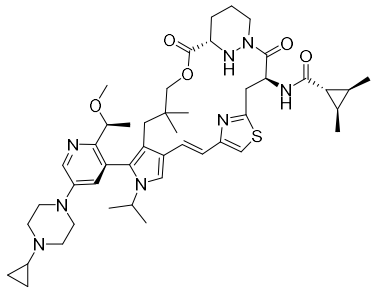
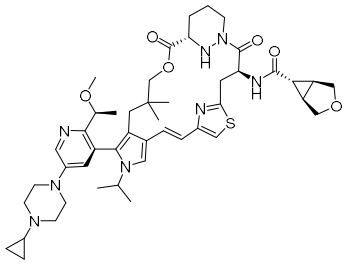
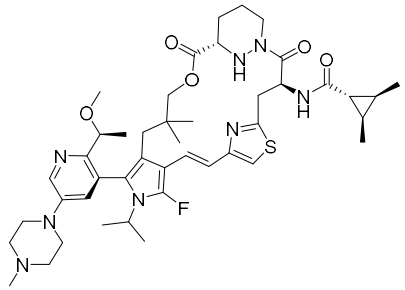
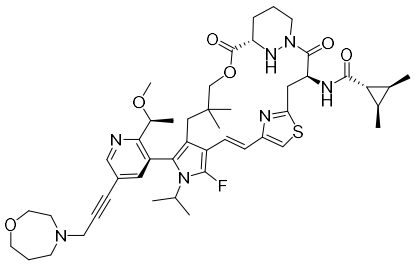
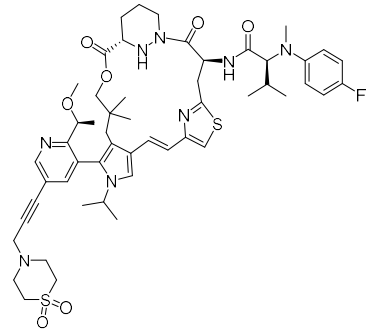
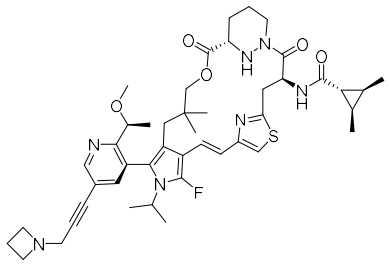
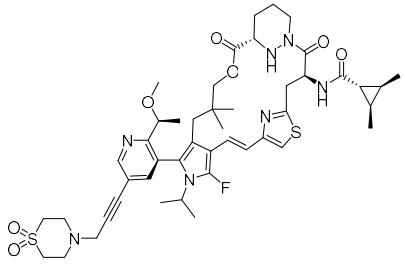
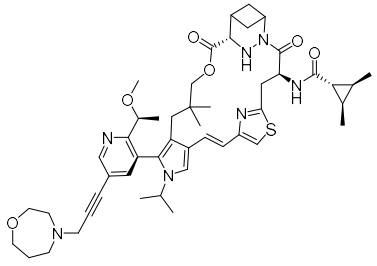
 Z29	799.5	 Z30	835.4
 Z31	829.4	 Z32	829.4
 Z33	843.5	 Z34	799.5
 Z35	800.5	 Z40	855.4

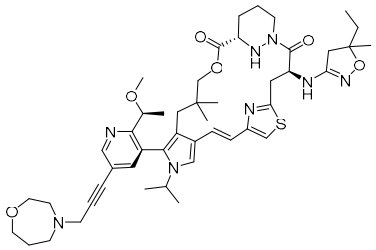
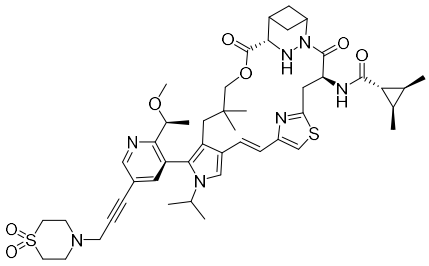
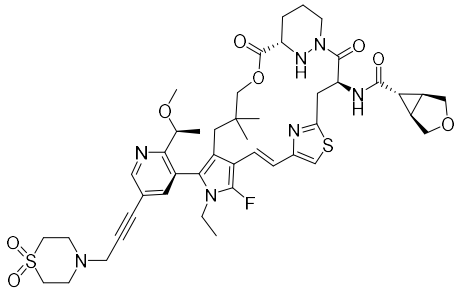
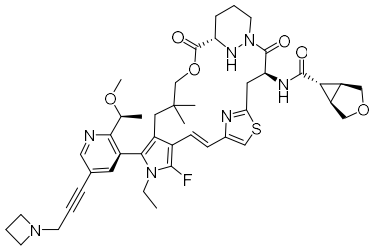
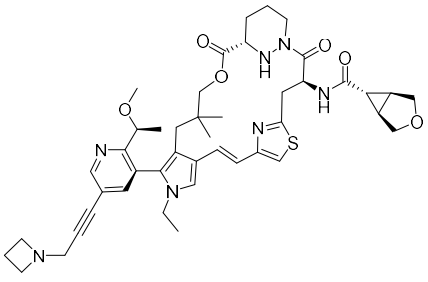
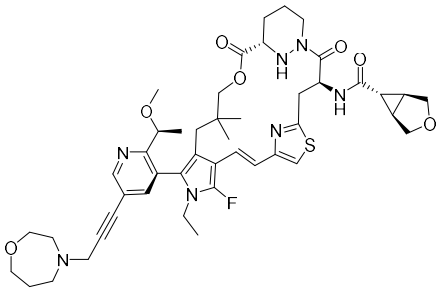
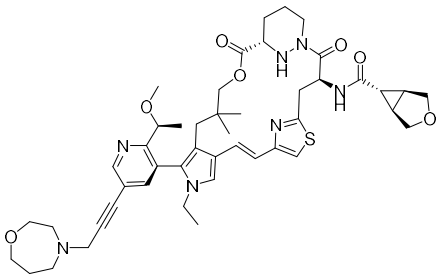
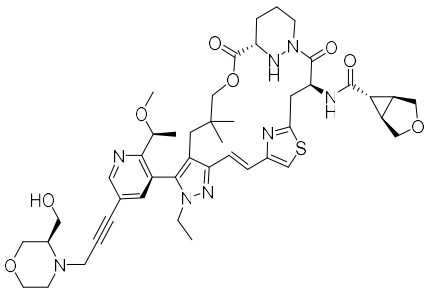
 Z42	843.5	 Z63	827.5
 Z64	843.5	 Z67	829.4
 Z68	857.4	 Z71	841.4
 Z72	824.5	 Z74	864.4

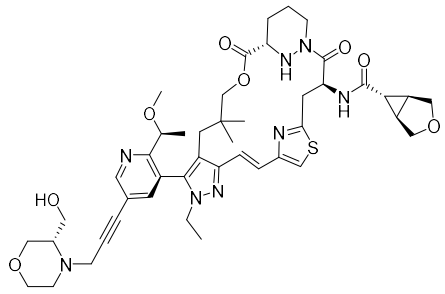
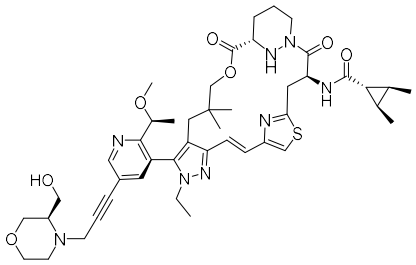
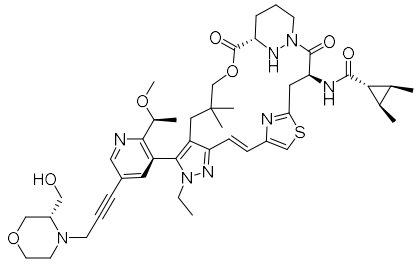
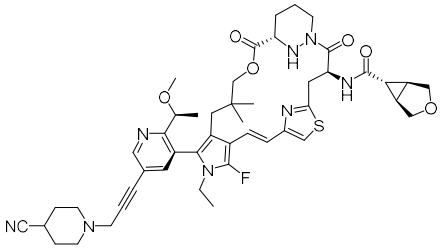
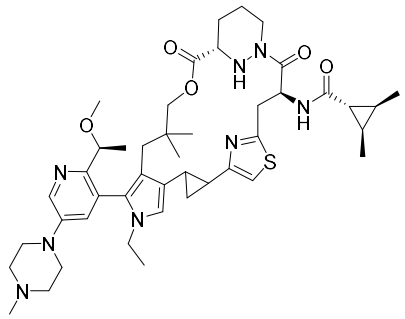
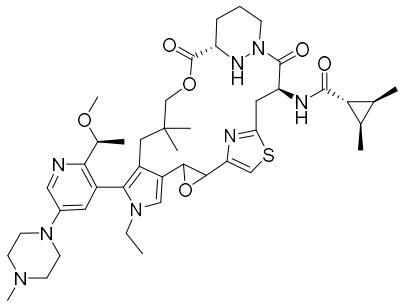
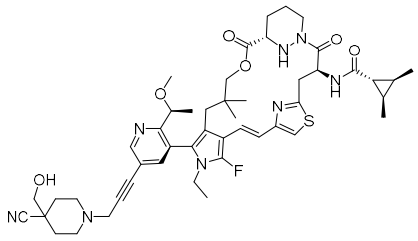
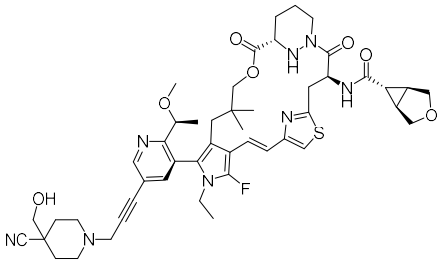
 Z76	858.4	 Z77	879.5
 Z78	893.4	 Z79	814.4
 Z81	841.4	 Z82	797.4
 Z83	808.4	 Z84	852.4

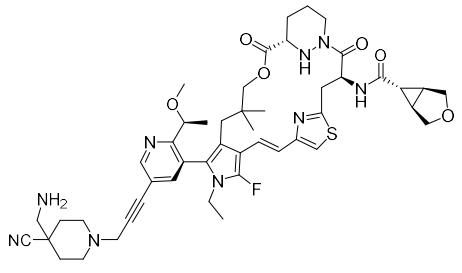
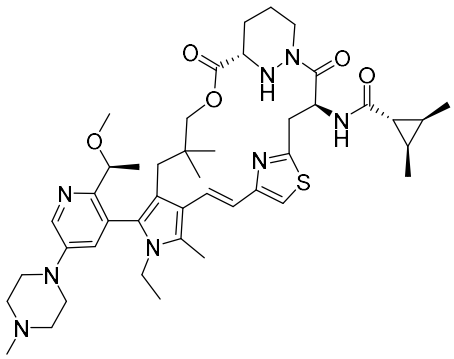
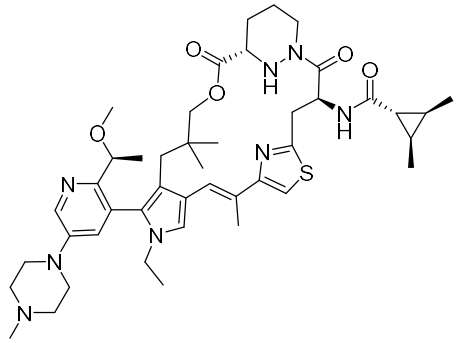
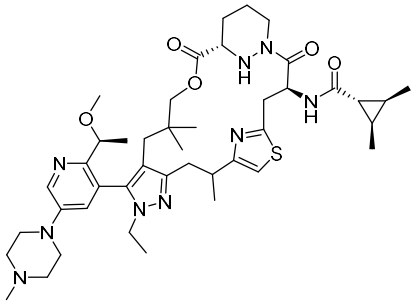
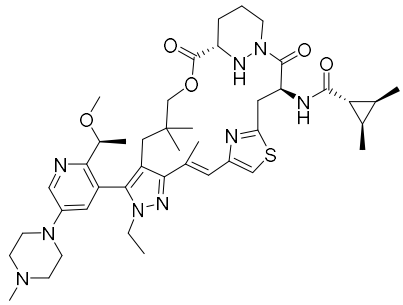
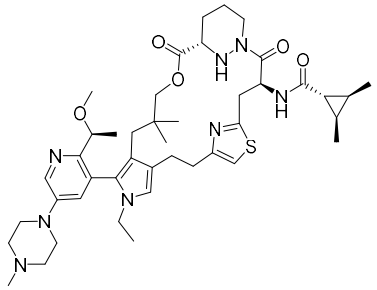
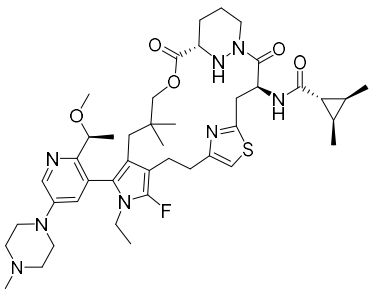
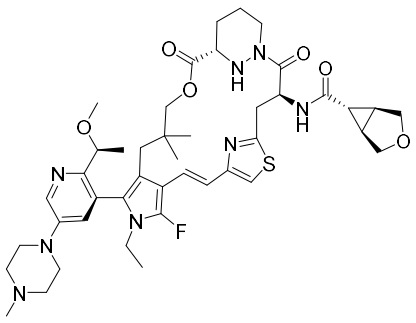
 Z86	848.4	 Z87	985.4
 Z88	886.4	 Z90	877.5
 Z91	967.4	 Z92	889.4
 Z93	875.5	 Z94	909.4

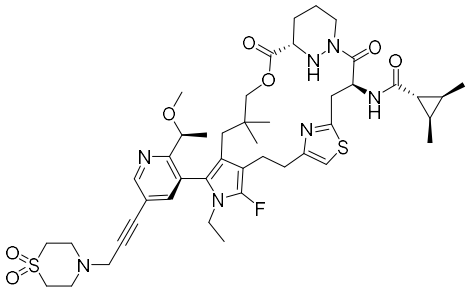
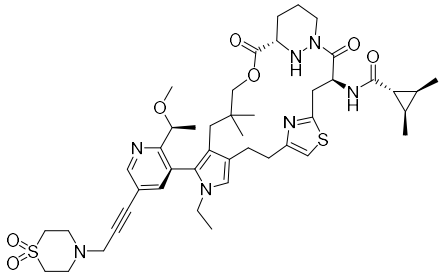
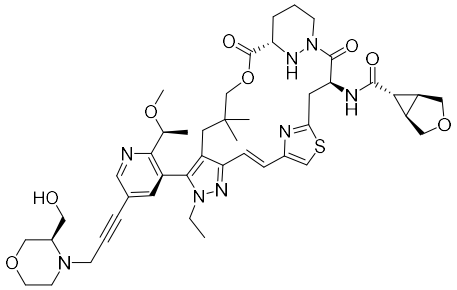
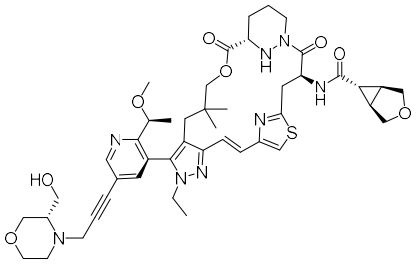
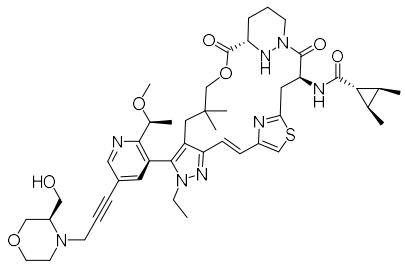
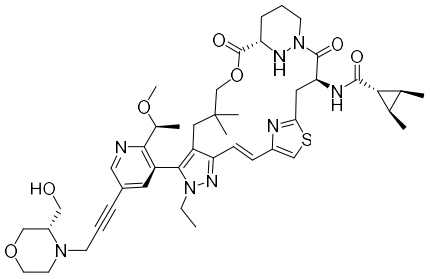
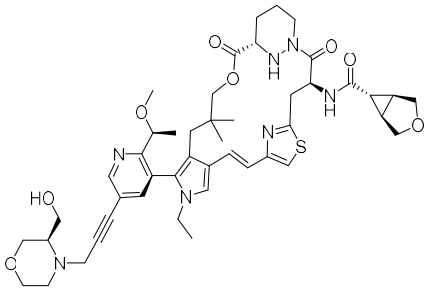
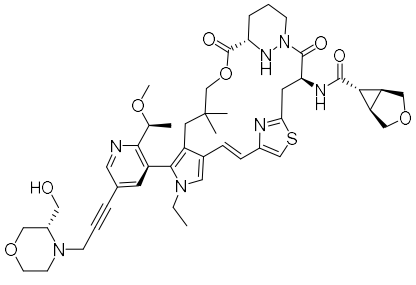
 Z95	811.4	 Z96	797.4
 Z97	831.4	 Z98	855.5
 Z99	841.4	 Z100	875.4
 Z101	880.4	 Z102	894.4

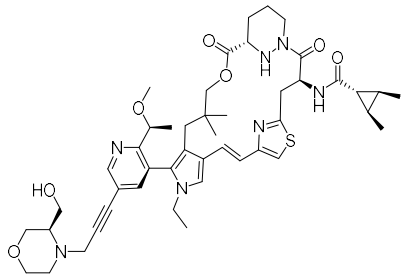
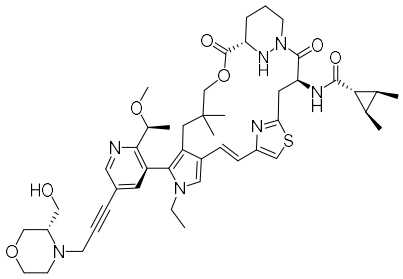
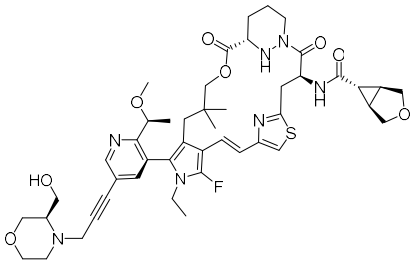
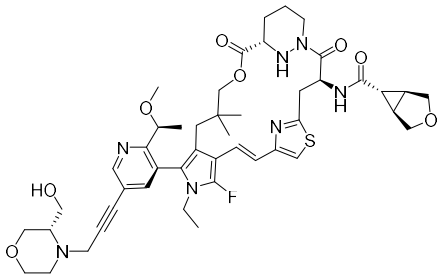
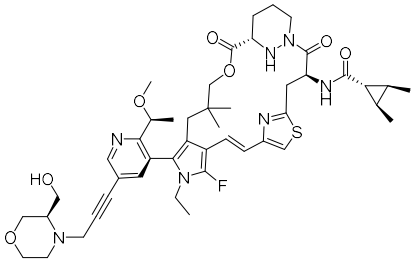
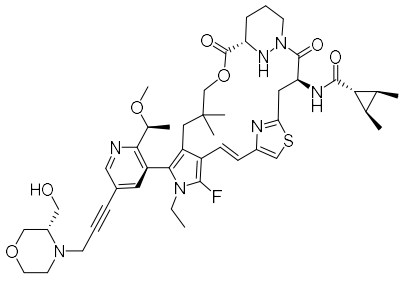
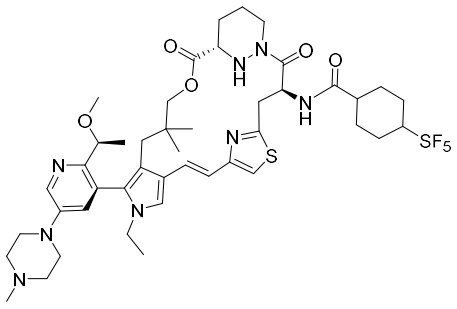
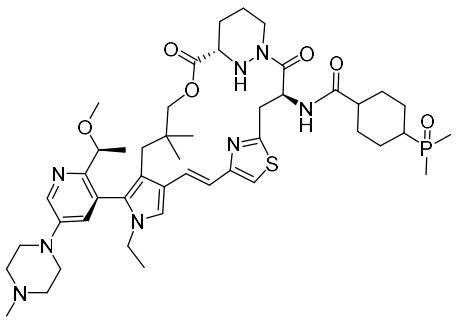
 Z105	841.5	 Z106	855.5
 Z107	833.4	 Z108	872.4
 Z109	999.5	 Z110	828.4
 Z111	906.4	 Z112	866.5

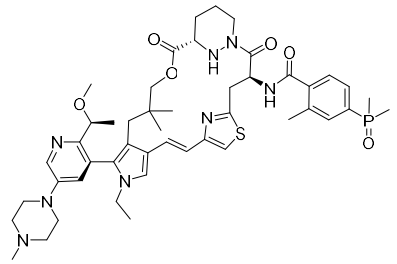
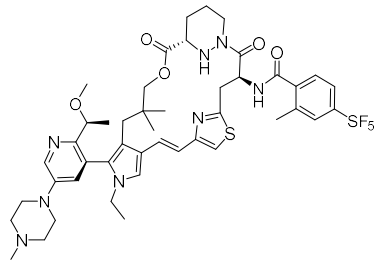
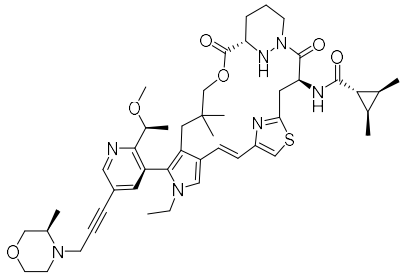
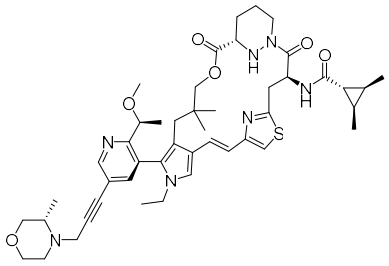
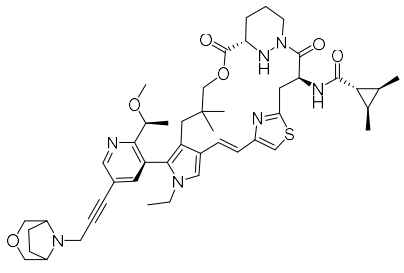
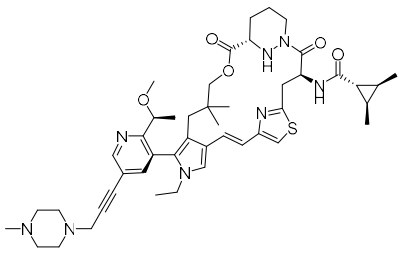
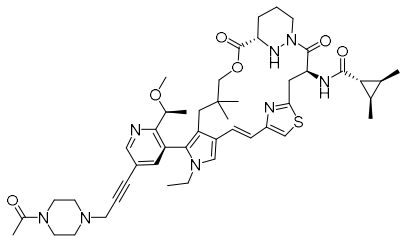
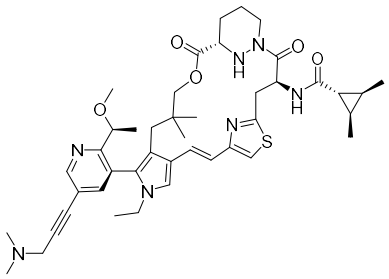
 Z113	869.5	 Z114	900.4
 Z129	906.4	 Z131	828.4
 Z132	810.4	 Z133	872.4
 Z134	854.4	 Z135	871.4

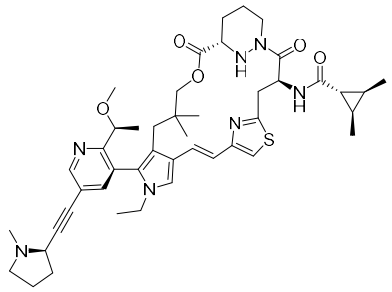
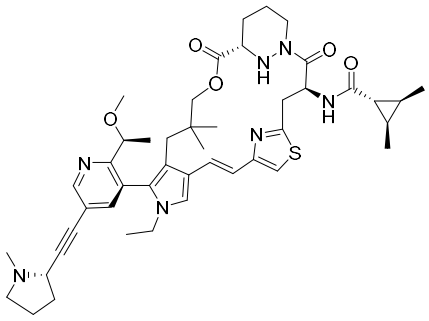
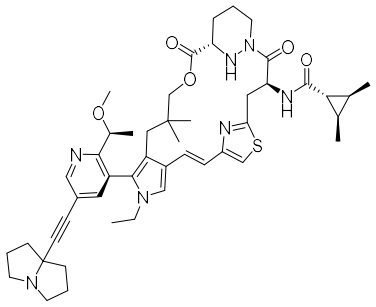
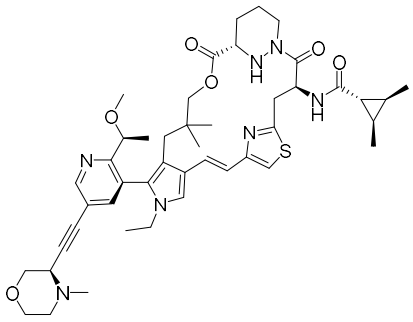
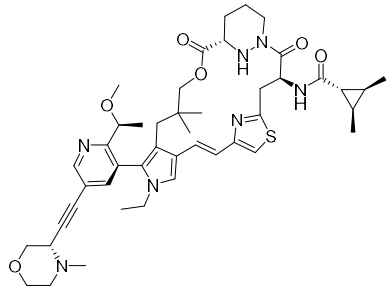
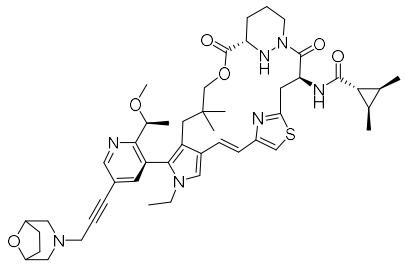
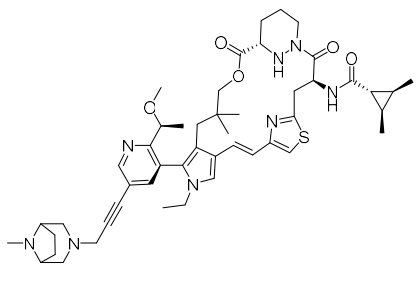
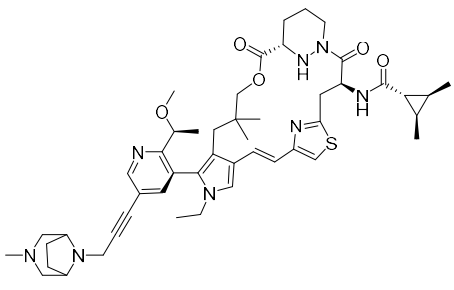
 Z136	871.4	 Z137	857.4
 Z138	857.4	 Z140	881.4
 Z141	815.5	 Z142	817.4
 Z143	897.4	 Z144	911.4

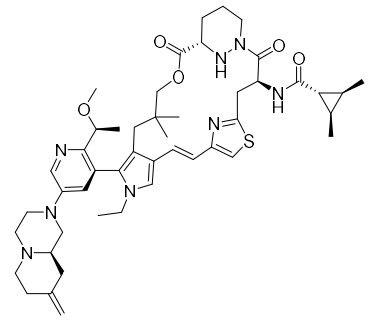
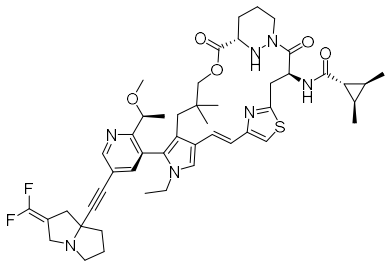
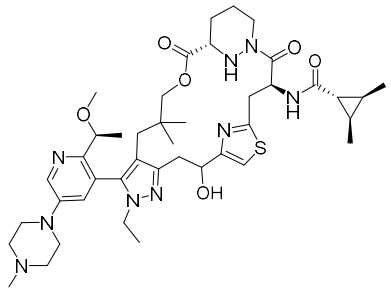
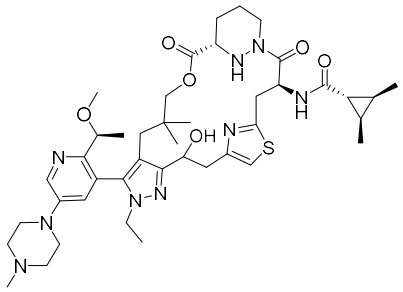
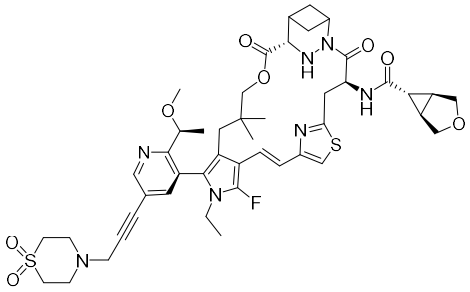
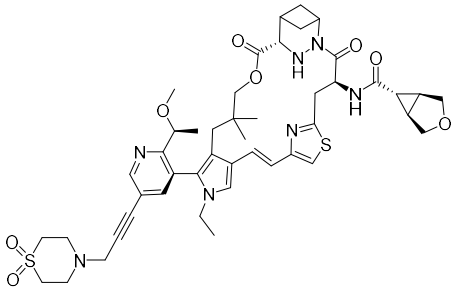
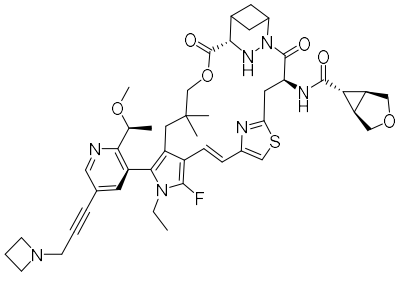
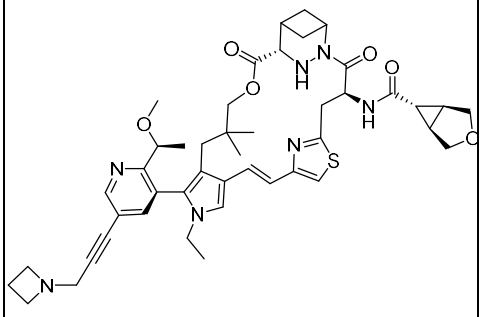
 Z146	910.4	 Z147	815.5
 Z148	815.5	 Z149	818.5
 Z150	816.5	 Z151	803.5
	821.4		833.4

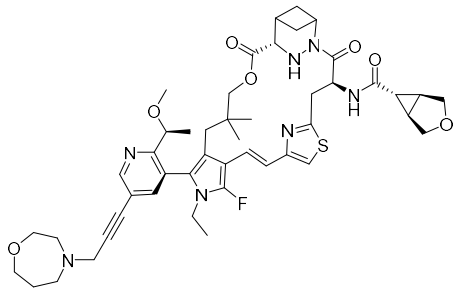
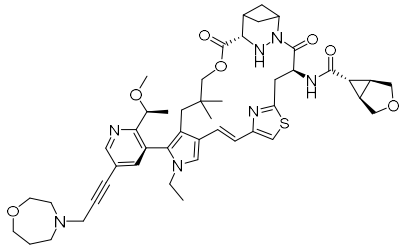
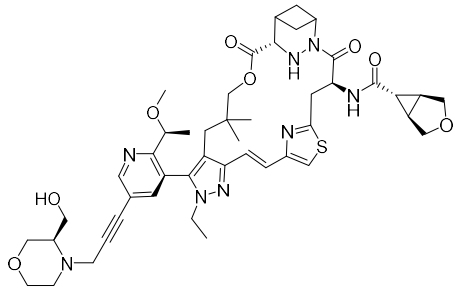
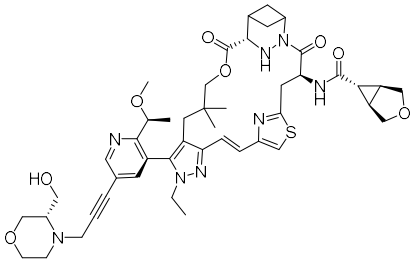
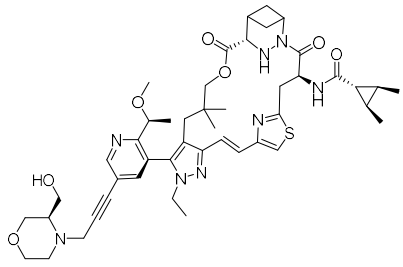
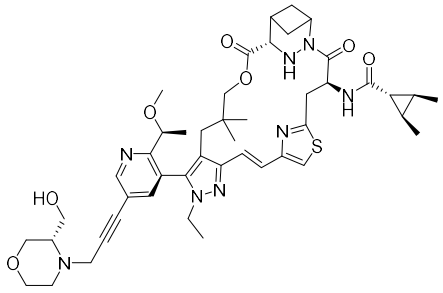
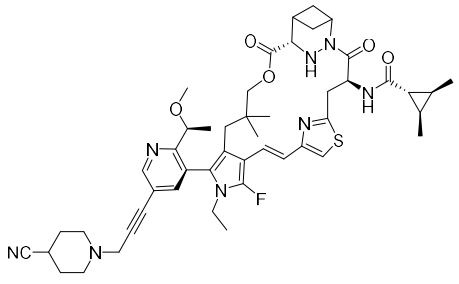
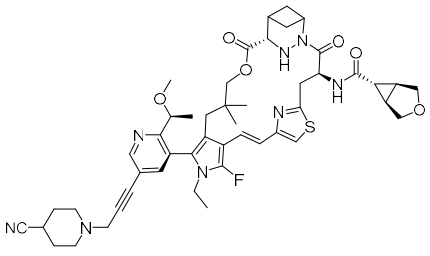
Z152		Z153	
 Z154	894.4	 Z155	876.4
 Z156	871.4	 Z157	871.4
 Z158	857.4	 Z159	857.4
 Z160	570.4	 Z161	870.4

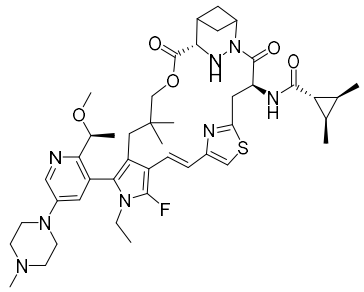
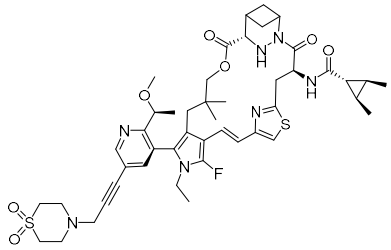
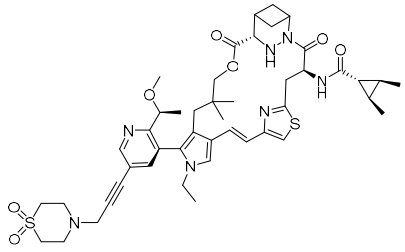
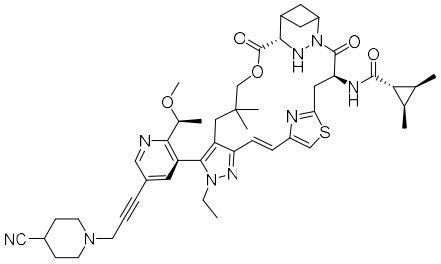
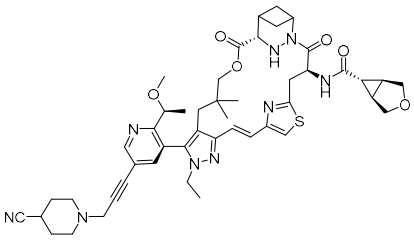
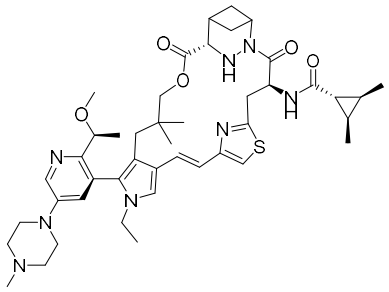
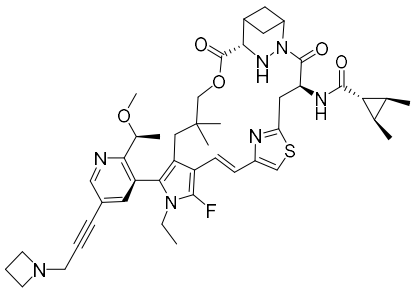
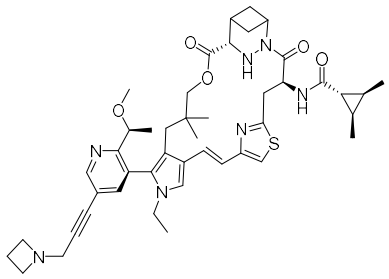
 Z162	856.4	 Z163	856.4
 Z164	888.4	 Z165	888.4
 Z166	874.4	 Z167	874.4
 Z168	941.4	 Z169	891.5

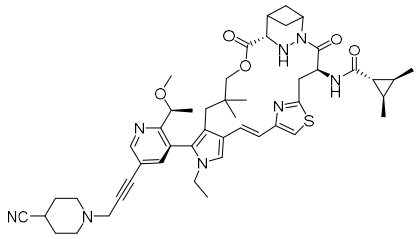
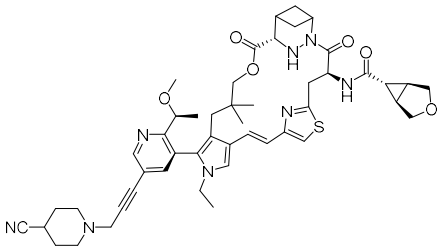
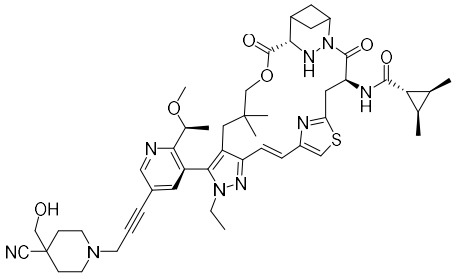
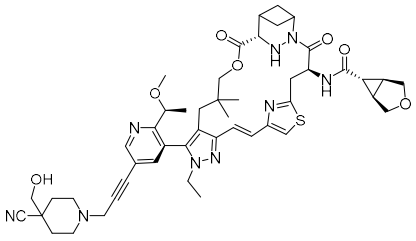
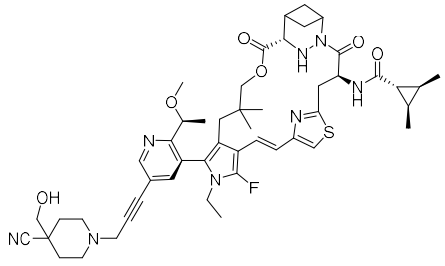
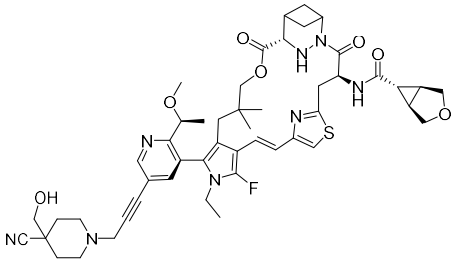
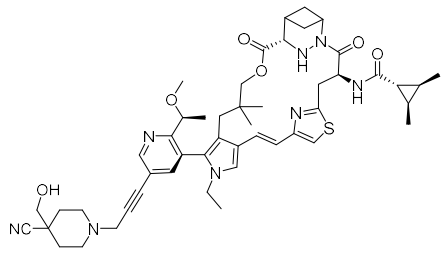
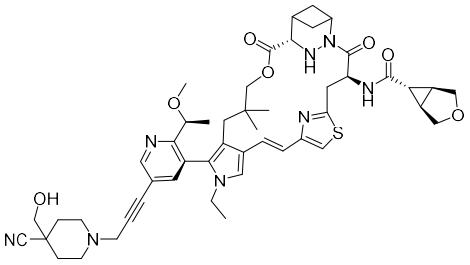
 Z170	899.4	 Z171	949.4
 Z173	840.4	 Z174	840.4
 Z175	852.4	 Z176	839.5
 Z177	867.5	 Z178	784.4

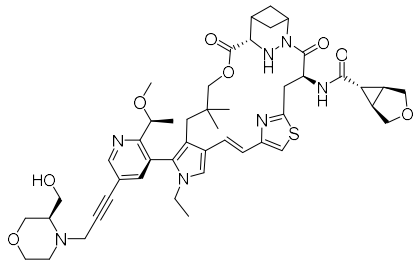
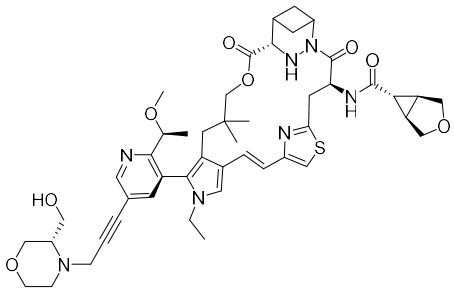
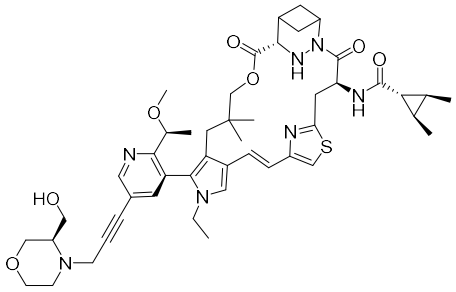
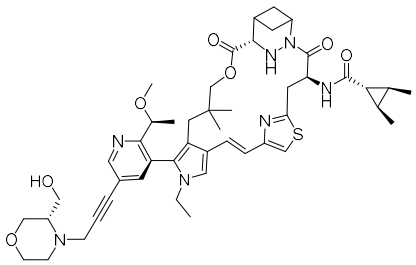
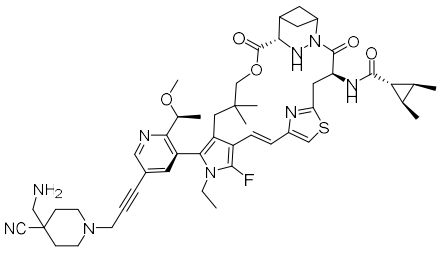
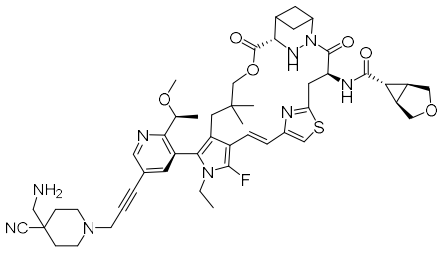
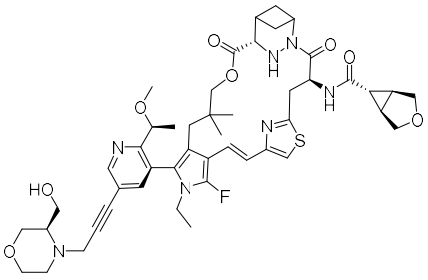
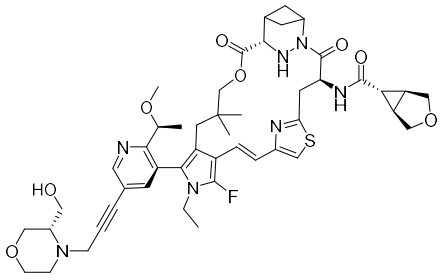
 Z179	810.4	 Z180	810.4
 Z181	836.4	 Z182	826.4
 Z183	826.4	 Z184	852.4
 Z185	865.5	 Z186	865.5

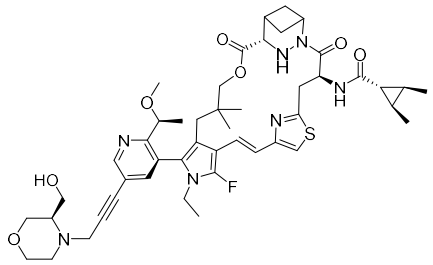
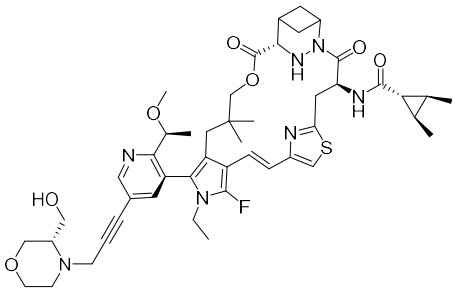
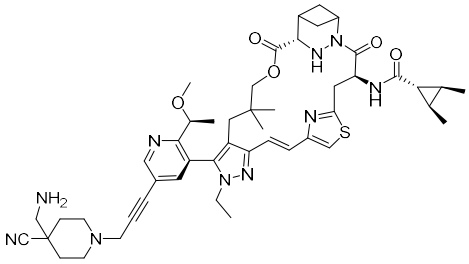
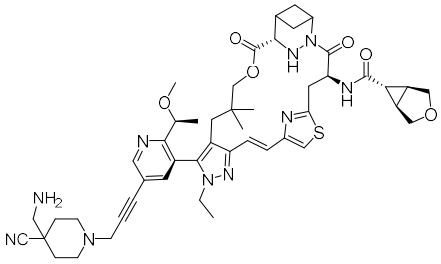
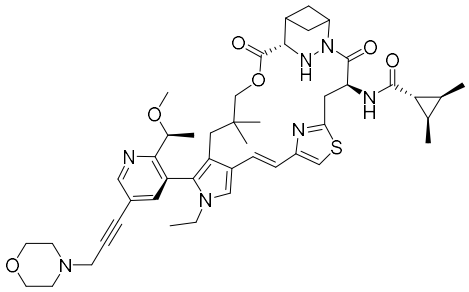
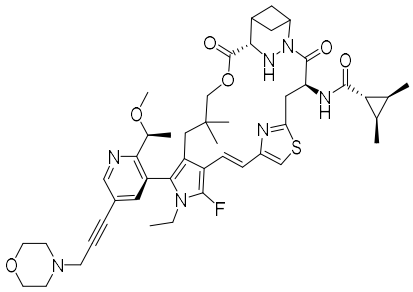
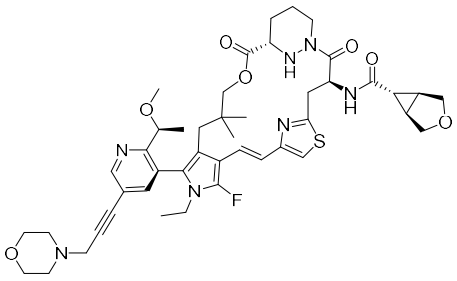
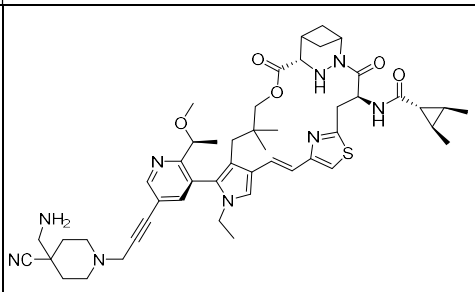
 Z187	853.5	 Z188	884.4
 Z189	820.4	 Z190	820.4
 Z193	918.4	 Z194	900.4
 Z195	840.4	 Z196	822.4

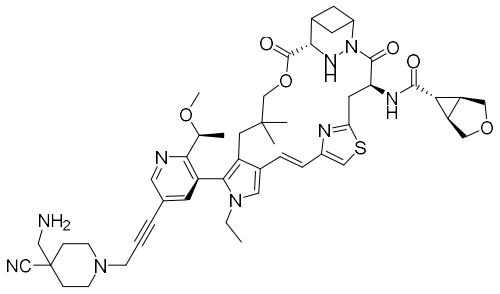
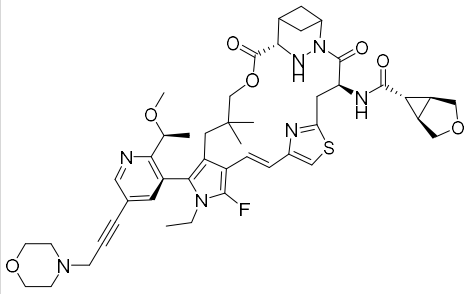
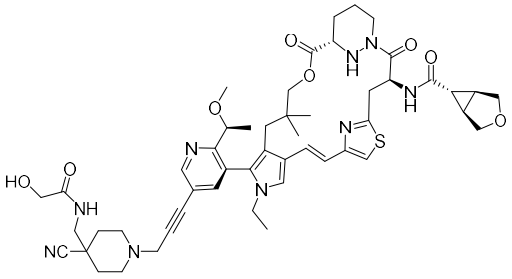
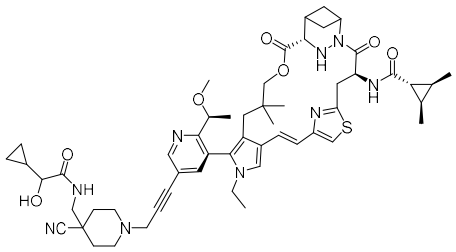
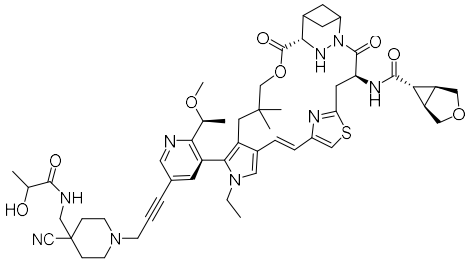
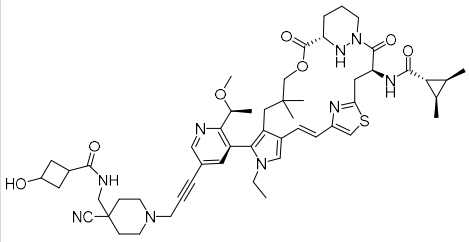
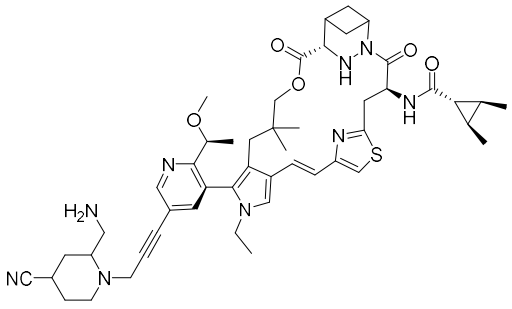
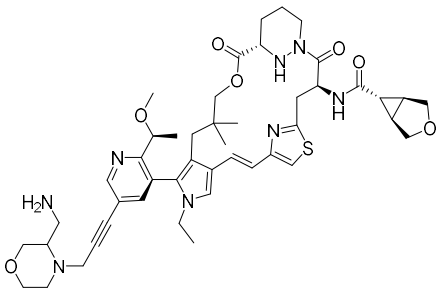
 Z197	884.4	 Z198	866.4
 Z199-1	883.4	 Z199-2	883.4
 Z200-1	869.4	 Z200-2	869.4
 Z201	879.4	 Z202	893.4

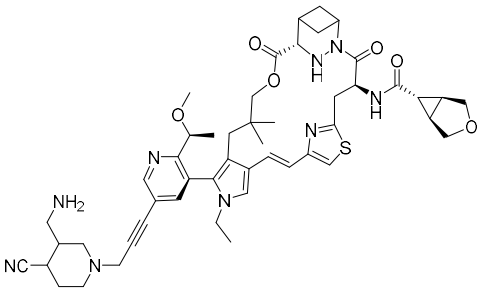
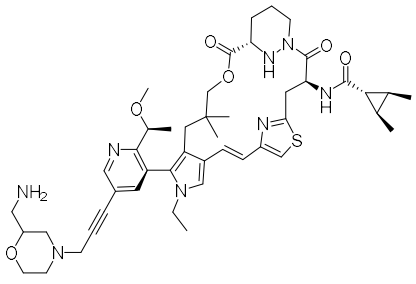
 Z203	831.4	 Z204	904.4
 Z205	886.4	 Z206	862.4
 Z207	876.4	 Z208	813.4
 Z209	826.4	 Z210	808.4

 Z211	861.4	 Z212	875.4
 Z213	892.4	 Z214	906.4
 Z215	909.4	 Z216	923.4
 Z217	891.5	 Z218	905.4

 Z219-1	882.4	 Z219-2	882.4
 Z220-1	868.4	 Z220-2	868.4
 Z221	908.5	 Z222	922.4
 Z223-1	900.4	 Z223-2	900.4

 Z224-1	886.4	 Z224-2	886.4
 Z225	891.5	 Z226	905.4
 Z227	838.4	 Z228	856.4
 Z230	858.4	 Z231	890.5

 Z232	894.4	 Z233	844.4
 Z235	950.4	 Z236	988.5
 Z237	976.4	 Z238	976.5
 Z239	890.5	 Z240	869.5

 Z241	904.4	 Z242	855.4

Ejemplo de prueba 1: Ensayo de células p-ERK

Las células AsPC-1 se adquirieron de ATCC, Cat. núm. CRL-1682; las células NCI-H441 se adquirieron de ATCC, Cat. núm. HTB-174; el medio RPMI-1640 se adquirió de Gibco, Cat. núm. 11875-093; FBS se adquirió de Gibco, Cat. núm. 10099-141C; la solución de doble antibiótico (PS) de penicilina/estreptomicina se adquirió de Gibco, Cat. núm. 15140-122; tripsina (que contiene EDTA) se adquirió de Gibco, Cat. núm. 25200-072; DMSO se adquirió de VWRAMRESCO, Cat. núm. 0231-500ML; las placas de cultivo celular de 96 pocillos se adquirieron de Corning, Cat. núm. 3599; las placas opacas de 96 pocillos de fondo blanco se adquirieron de Cisbio, Cat. núm. 66PL96025; el kit Advance ERK phospho-T202/Y204 se adquirió de Cisbio, Cat. núm. 64AERPEH; el contador celular se adquirió de CHEMOMETEC, modelo: NC-200; el lector de microplacas se adquirió de PerkinElmer, modelo: EnVision.

Se cultivó AsPC-1, una cepa celular de cáncer pancreático humano que contenía endógenamente una mutación $KRAS^{G12D}$, en un medio completo que contenía RPMI-1640 + 10 % de FBS + 1 % de PS. NCI-H441, una cepa celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas humano que contiene endógenamente una mutación $KRAS^{G12V}$, se cultivó en un medio completo que contenía RPMI-1640 + 10 % FBS + 1 % PS.

Se digirieron las células con tripsina (que contenía EDTA), se recogieron en su medio completo correspondiente, y se contaron. Se ajustó la densidad de las suspensiones celulares con su medio completo correspondiente, y se sembraron células AsPC-1 (10000 células/pocillo) o células NCI-H441 (20000 células/pocillos) en una placa de cultivo celular de 96 pocillos, el volumen del medio en cada pocillo es 80 µl. La placa de cultivo celular se incubó en una incubadora a 37 °C con 5 % de CO_2 durante la noche. Se preparó una serie de diluciones en gradiente de 3.16 veces de una solución madre del compuesto 1000× con DMSO, y después se diluyeron 200 veces con el medio completo descrito anteriormente para dar 5× soluciones madre compuestas. Al día siguiente de la siembra celular, se añadieron 20 µl de la solución madre compuesta 5× a cada pocillo de cultivo celular. En consecuencia, la concentración final del compuesto en el pocillo de cultivo celular se convirtió en 1×, y el contenido de DMSO en el pocillo fue 0.1 %. Además de los pocillos tratados con el compuesto descritos anteriormente,

también se establecieron pocillos de control de DMSO que contienen células. Se añadió un medio completo que contenía 0.5 % de DMSO a 20 µl/pocillo. Después de que la mezcla se mezcló bien, la placa de cultivo se incubó en la incubadora a 37 °C con 5 % de CO_2 durante otras 3 h. Después se retiró el medio de los pocillos de cultivo, y se añadieron 50 µl de regulador de lisis celular (del kit Advance ERK phospho-T202/Y204) a cada pocillo. La mezcla se mezcló bien, se incubó durante 30 min, y después se transfirió a una placa de ensayo opaca de 96 pocillos de fondo blanco a 16 µl/pocillo, y por separado, se añadieron 16 µl de regulador de lisis celular a pocillos adicionales (sirviendo como pocillos blanco) en la placa de ensayo. Una vez completada la transferencia, se añadieron 4 µl de mezcla de anticuerpos p-ERK HTRF (del kit Advance ERK phospho-T202/Y204) a cada pocillo de la placa de ensayo, seguido de una incubación de 4 horas. Después se midieron los valores de señal HTRF (RLU) usando un lector de microplacas, y la tasa de inhibición del compuesto frente a los niveles de p-ERK se calculó de la siguiente manera: $IR(\%) = (RLU_{DMSO} - RLU_{compuesto})/(RLU_{DMSO} - RLU_{blanco}) \times 100\ \%$, donde RLU_{DMSO} es el valor promedio de señal HTRF de las muestras de pocillo de control DMSO, RLU_{blanco} es el valor promedio de señal HTRF de las muestras del pocillo blanco, y $RLU_{compuesto}$ es el valor de señal HTRF de las muestras de pocillo tratadas con el compuesto. Usando un software XLfit, se trazaron los valores IR(%) frente al logaritmo de las concentraciones compuestas, y se

ajustaron las curvas dosis-respuesta usando el método de cuatro parámetros para calcular los valores de IC_{50}.

Los compuestos de la presente descripción exhibieron una actividad inhibidora relativamente alta contra la p-ERK en las células cancerosas descritas anteriormente. Los valores de IC_{50} de algunos de los compuestos fueron menores que 1 μM, y los valores de IC_{50} de algunos de los compuestos fueron menores que 500 nM o 100 nM. Los resultados para algunos de los compuestos ilustrativos se muestran en las Tablas 4 y 5 a continuación.

Tabla 4

Número	IC_{50} H441 p-ERK (nM)	Número	IC_{50} H441 p-ERK (nM)
Z2-1	239.34	Z60	260.54
Z4	157.12	Z61	69.88
Z4-1	71.77	Z62	3.5
Z36	40.39	Z115	3.97
Z15A	7.99	Z116	115.46
Z8A	8.08	Z118	0.47
Z15	6.74	Z119	1.81
Z8-1	98.6	Z120	513.03
Z8	4.74	Z122	181.18
Z41	356.06	Z123	4.63
Z44-2	15.38	Z124	2.05
Z45	11.06	Z125	0.53
Z46	167.81	Z126	403.29

Z47-2	17.27	Z127	104.23
Z48	78.62	Z73	0.88
Z51	3.02	Z191	3.92
Z52-1	52.31	Z80	0.2
Z52-2	32.03	Z130	0.54
Z53	182.44	Z10	0.83
Z54-1	150.06	Z49	0.17
Z56	125.76	Z103	0.32
Z57	87.96	Z69	0.9
Z58	55.72	Z70	2.03
Z59	49.19	Z172	0.75
Z39	177.27	Z75	1.3
Z229	0.6	Z139	0.42
Z145	0.29	Z65	0.58
Z66	0.38	Z50	0.29
Z104	0.47	Z89	0.23
Z85	0.20	Z234	0.36

Tabla 5

Número	IC_{50} AsPC-1 p-ERK (nM)	Número	IC_{50} AsPC-1 p-ERK (nM)
Z4	366.77	Z125	0.51
Z4-1	190.88	Z73	1.73
Z36	230.37	Z80	0.24
Z15A	30.02	Z130	0.94
Z8A	8.19	Z10	1.2
Z15	20.29	Z49	0.13
Z8-1	102.73	Z103	0.08
Z8	4.98	Z69	1.54
Z39	506.34	Z70	3.6

Z229	1.04	Z172	0.74
Z145	0.15	Z75	1.46
Z66	0.16	Z139	0.4
Z104	0.17	Z65	0.14
Z62	4.9	Z50	0.11
Z118	0.2	Z89	0.13
Z119	2.29	Z234	0.07
Z85	0.04		

Ejemplo de prueba 2: Ensayo de proliferación celular 3D

Las células MIA PaCa-2 se adquirieron de ATCC, Cat. núm. CRL-1420; las células ASPC-1 se adquirieron de ATCC, Cat. núm. CRL-1682; las células NCI-H441 se adquirieron de ATCC, Cat. núm. Las células HTB-174; NCI-H1975 se adquirieron de ATCC, Cat. núm. CRL-5908; el medio DMEM se adquirió de Gibco, Cat. No 11995-065; el medio RPMI-1640 se adquirió de Gibco, Cat. núm. 11875-093; FBS se adquirió de Gibco, Cat. núm. 10099-141C; la solución de doble antibiótico (PS) de penicilina/estreptomicina se adquirió de Gibco, Cat. núm. 15140-122; El suero de caballo se adquirió de Gibco, Cat. núm. 16050130; tripsina (que contiene EDTA) se adquirió de Gibco, Cat. núm. 25200-072; DMSO se adquirió de VWRAMRESCO, Cat. núm. 0231-500ML; las placas de cultivo celular de 384 pocillos se adquirieron de Corning, Cat. núm. 3830; las placas de ensayo opacas de 384 pocillos de fondo blanco se adquirieron de Corning, Cat. núm. 3570; el kit CellTiter Glo-3D se adquirió de Promega, Cat. núm. G9683; el

contador celular se adquirió de CHEMOMETEC, modelo: NC-200; el lector de microplacas se adquirió de PerkinElmer, modelo: EnVision.

MIA PaCa-2, una cepa celular de cáncer pancreático humano que contiene endógenamente una mutación $KRAS^{G12C}$, se cultivó en un medio completo que contenía DMEM + 10 % de FBS + 2.5 % de suero de caballo + 1 % de PS. Se cultivó AsPC-1, una cepa celular de cáncer pancreático humano que contenía endógenamente una mutación $KRAS^{G12D}$, en un medio completo que contenía RPMI-1640 + 10 % de FBS + 1 % de PS. Las células NCI-H441, una cepa celular de cáncer de pulmón humano que contiene endógenamente una mutación $KRAS^{G12V}$, se cultivaron en un medio completo que contenía RPMI-1640 + 10 % de FBS + 1 % de PS. NCI-H1975, una cepa celular de cáncer de pulmón humano de tipo silvestre KRAS cuya proliferación celular depende de la actividad KRAS, se cultivó en un medio completo que contenía RPMI-1640 + 10 % de FBS + 1 % de PS.

Las células fueron digeridas con tripsina (que contenía EDTA), recogidas en sus respectivos medios completos bajos en suero que contenían 2 % de FBS (para cultivo celular MIA Paca-2: DMEM + 2 % de FBS + 0.5 % de suero de caballo + 1 % de PS), y se contaron. Después de ajustar la densidad celular según se requirió, se sembraron células MIA PaCa-2 (200 células/pocillo), células AsPC-1 (800 células/pocillo), células NCI-H441 (800 células/pocillo), o

células NCI-H1975 (400 células/pocillo) en una placa de cultivo celular de 384 pocillos, el volumen del medio en cada pocillo fue 45 µl. La placa de cultivo celular se incubó en una incubadora a 37 °C con 5 % de CO_2 durante la noche. Se preparó una serie de diluciones en gradiente de 3.16 veces de una solución madre del compuesto 1000× con DMSO, y después se diluyeron 100 veces con el medio completo que contenía 2 % de FBS descrito anteriormente para dar 10× soluciones madre compuestas. Al día siguiente de la siembra celular, se añadieron 5 µl de la solución madre compuesta 10× a cada pocillo de cultivo celular. En consecuencia, la concentración final del compuesto en el pocillo de cultivo celular se convirtió en 1×, y el contenido de DMSO en el pocillo fue 0.1 %. Además de los pocillos tratados con compuesto descritos anteriormente, también se establecieron pocillos de control de DMSO que contenían células (con 5 µl del medio completo que contenía 1 % de DMSO añadido a cada pocillo) y pocillos de control de medio libre de células (que contenía 50 µl del medio completo con 2 % de FBS). La placa de cultivo se incubó en una incubadora a 37 °C con 5 % de CO_2 durante otros 5 días, y después se añadieron 30 µl de solución de trabajo CellTiter-Glo a cada pocillo. La mezcla se mezcló bien, se incubó durante 30 min, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min, y después se transfirió a una placa de ensayo opaca de 384 pocillos de fondo blanco a 40 µl/pocillo. Se midieron los valores de quimioluminiscencia (RLU) usando un lector de

microplacas, y se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular para cada pocillo: IR(%) = (RLU_{DMSO}– $RLU_{compuesto}$)/(RLU_{DMSO} – RLU_{blanco}) × 100 %, donde RLU_{DMSO} es el valor promedio de señal RLU de las muestras de pocillo de control DMSO, RLU_{blanco} es el valor promedio de señal RLU de las muestras del pocillo de control del medio, y $RLU_{compuesto}$ es el valor de señal RLU de las muestras de pocillo tratadas con el compuesto. Usando un software XLfit, se trazaron los valores IR(%) frente al logaritmo de las concentraciones compuestas, y se ajustaron las curvas dosis-respuesta usando el método de cuatro parámetros para calcular los valores de IC_{50}.

Los compuestos de la presente descripción exhibieron una actividad inhibidora relativamente alta frente a la proliferación de células cancerosas mutantes KRAS, donde los valores de IC_{50} de algunos de los compuestos fueron inferiores a 1000 nM, y los valores de IC_{50} de algunos de los compuestos fueron inferiores a 500 nM, o incluso inferiores a 100 nM. Los resultados para algunos de los compuestos ilustrativos se muestran en las Tablas 6 y 7 a continuación.

Tabla 6

Número	IC_{50} H441 AP (nM)	Número	IC_{50} H441 AP (nM)
Z2-1	373.66	Z56	195.56

Z36	40.61	Z57	244.78
Z15A	7.63	Z62	4.56
Z8A	3.98	Z115	18.87
Z15	4.31	Z116	385.63
Z8-1	62.66	Z118	0.28
Z8	2.39	Z119	1.45
Z44-2	76.28	Z125	0.36
Z45	4.74	Z73	0.91
Z46	176.11	Z191	7.19
Z47-2	37.56	Z80	0.18
Z48	122.72	Z130	0.41
Z51	3.46	Z10	0.42
Z52-1	76.46	Z49	0.14
Z52-2	25	Z103	0.11
Z53	115.3	Z69	0.58
Z54-1	239.67	Z70	1.12
Z75	1.85	Z172	0.41
Z229	0.56	Z139	0.12
Z145	0.2	Z65	0.17
Z66	0.18	Z50	0.14
Z104	0.14	Z89	0.15

Tabla 7

Número	IC_{50} AsPC-1 AP (nM)	Número	IC_{50} AsPC-1 AP (nM)
Z36	373.59	Z125	0.35
Z15A	22.72	Z73	1.34
Z8A	3.71	Z80	0.16
Z15	10.58	Z130	0.36
Z8-1	64.26	Z10	0.56

Z8	2.37	Z49	0.08
Z75	2.17	Z103	0.05
Z229	0.56	Z69	0.67
Z145	0.15	Z70	1.54
Z66	0.24	Z172	0.4
Z104	0.19	Z139	0.1
Z62	5.12	Z65	0.1
Z118	0.24	Z50	0.19
Z119	2.39	Z89	0.11

Aunque se han descrito en detalle modalidades específicas de la presente descripción, pueden hacerse diversas modificaciones y sustituciones en los detalles de las soluciones técnicas de la presente descripción por parte de los expertos en la técnica de acuerdo con todas las enseñanzas que se han descrito, y todos estos cambios se comprenden dentro del alcance reivindicado de la presente descripción. Todo el alcance de la presente descripción viene dado por las reivindicaciones anexas y cualquier equivalente de estas.