# DEGRADANTES Y USOS DE LOS MISMOS

## REFERENCIA CRUZADA

**[001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/595.640, presentada el 2 de noviembre de 2023, la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/609.738, presentada el 13 de diciembre de 2023 y la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/559.138, presentada el 28 de febrero de 2024, cada una incorporada en la presente por referencia en su totalidad.

## LISTADO DE SECUENCIAS

**[002]** La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha presentado de forma electrónica en formato XML y se incorpora a la presente descripción como referencia en su totalidad. La copia XML, creada el 25 de octubre de 2024, se nombra 56690_774_601_SL.xml y tiene un tamaño de 15.018 bytes.

## ANTECEDENTES

**[003]** El cáncer (por ejemplo, tumor, neoplasia, metástasis) es la segunda causa principal de muerte en todo el mundo y se estima que es responsable de aproximadamente 10 millones de muertes cada año. Muchos tipos de cánceres están marcados con mutaciones en una o más proteínas implicadas en diversas vías de señalización que conducen al crecimiento no regulado de células cancerosas. En algunos casos, se sabe que aproximadamente del 25 al 30 por ciento (%) de los tumores albergan mutaciones de Sarcoma de Rata (Ras). En particular, las mutaciones en el oncogén Kirsten Ras (K-Ras) son una de las mutaciones Ras más frecuentes detectadas en cánceres humanos, incluidos los adenocarcinomas de pulmón (LUAD) y el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC).

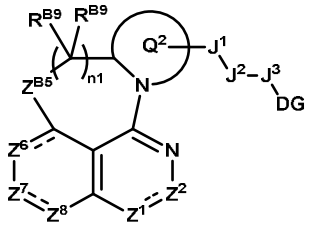
**[004]** Durante mucho tiempo se ha considerado que las proteínas Ras son "no tratables con fármacos", debido, en parte, a la alta afinidad por su sustrato guanosin-5'-trifosfato (GTP) y/o sus superficies lisas sin ninguna región de direccionamiento obvia. Se ha identificado la

mutación específica del gen G12C Ras como una diana farmacológica para la que se han desarrollado varios inhibidores específicos de G12C. Sin embargo, estos agentes terapéuticos todavía son de aplicación limitada, ya que la mutación G12C en Ras exhibe una proporción de prevalencia mucho menor en comparación con otras mutaciones Ras conocidas, tales como G12D y G12V. La resistencia a los medicamentos y la falta de durabilidad imponen limitaciones adicionales a estos productos terapéuticos.

## COMPENDIO

**[005]** En vista de lo anterior, sigue existiendo una necesidad considerable de un nuevo diseño de agentes terapéuticos y diagnósticos que se puedan dirigir específicamente a Ras, incluida Ras de tipo silvestre, mutantes y/o proteínas asociadas de Ras para reducir la salida de señalización de Ras. De particular interés son los inhibidores de Ras, que incluyen inhibidores de pan Ras capaces de inhibir dos o más mutantes de Ras y/o Ras de tipo silvestre, así como inhibidores selectivos de mutantes que se dirigen a proteínas Ras mutantes tal como Ras G12D, G12C, G12S, G13D y/o G12V, para el tratamiento de enfermedades asociadas a Ras (por ejemplo, cáncer). Es de mayor interés los compuestos de degradación de proteínas específicas de Ras que son capaces de unirse a una proteína Ras y mejorar la degradación de la proteína Ras son de interés . De interés adicional son los métodos para sintetizar tales degradadores específicos de proteínas Ras junto con nuevos compuestos que son útiles en esos métodos sintéticos. Estas composiciones y métodos pueden ser particularmente útiles para tratar una variedad de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, cánceres y condiciones de neoplasia. La presente descripción aborda estas necesidades y proporciona ventajas adicionales aplicables para el diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades.

**[006]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (A0):



(A0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y -

$S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo

de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

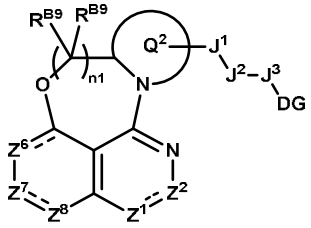
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbocicloC$_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[007]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (A):




(A),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -

$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

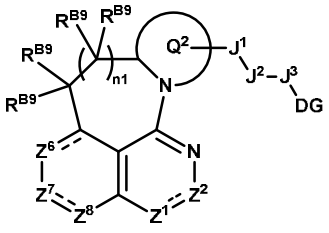
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbocicloC$_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[008]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (A1):




(A1),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -$S(O)_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)$S(O)_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -O$S(O)_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -$S(O)_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)O$R^{B12}$, -C(O)$R^{B12}$, -

$C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a

10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales

se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

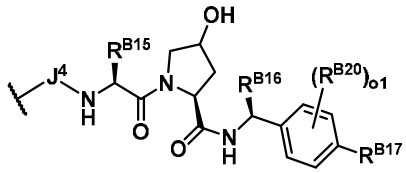
------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[009]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL (ubiquitina ligasa de von-Hippel-Lindau), WWP1, WWP2, Parkin, MKRN1, CMA (autofagia mediada por chaperonas), SCFb-TRCP (Skip-Cullin-F box (Beta-TRCP) complejo de ubiquitina), b-TRCP (proteína que contiene repetición de transducción b), cIAP1 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 1), APC/C (ciclosoma/complejo promotor de anafase), CRBN (cereblon), CUL4-RBX1-DDB1-CRBN ($CRL4^{CRBN}$) ubiquitina ligasa, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4, SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, avadomida, iberdomida y CC-885.

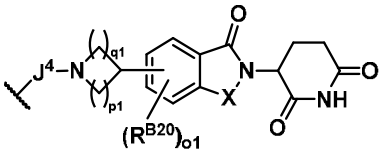
**[010]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de UBE2A, UBE2B, UBE2C,

UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6 y UFC1.

**[011]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG es una forma monovalente de un potenciador de degradación. En algunas modalidades, DG se selecciona de:

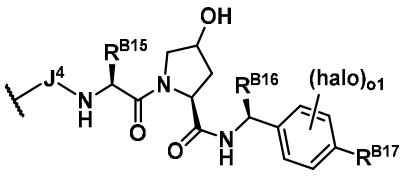
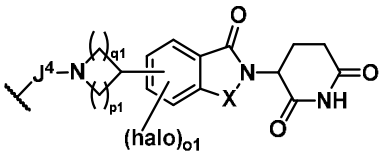



y

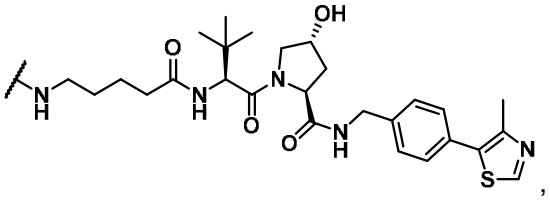
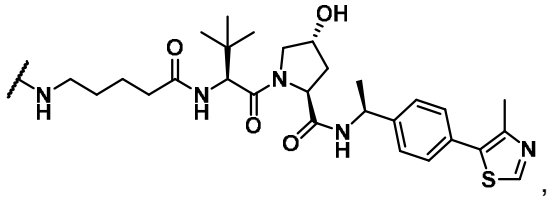
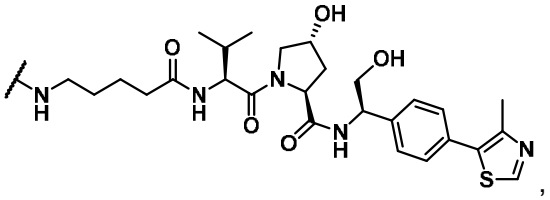
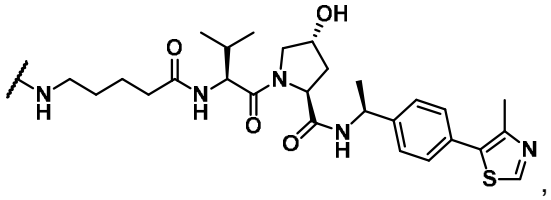
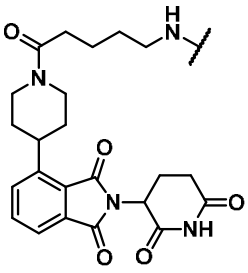
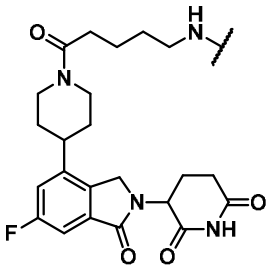



; en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

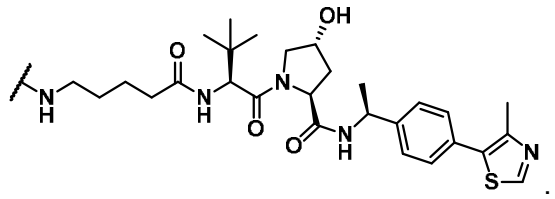
**[012]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG se selecciona de:


y

; en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de $-CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, $-CH_3$, y $-CH_2OH$; $R^{B17}$ se selecciona de metiltiazol y metilpirazol; o1 se selecciona de 0 y 1; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1 y 2; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

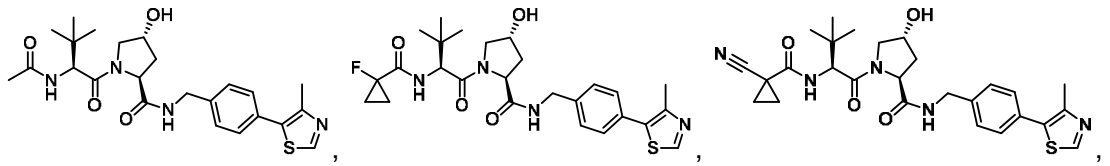
**[013]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG se selecciona de:

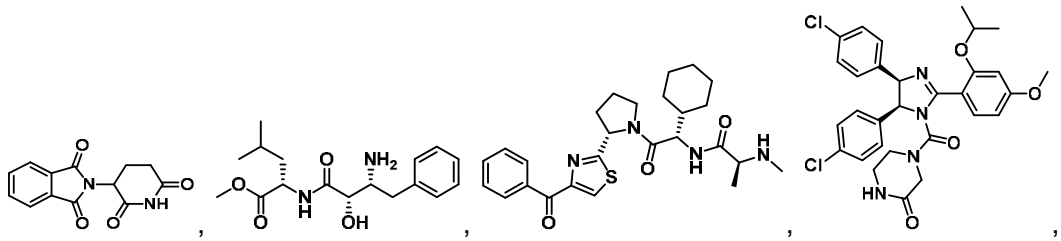

,

,

,

,

, y

.

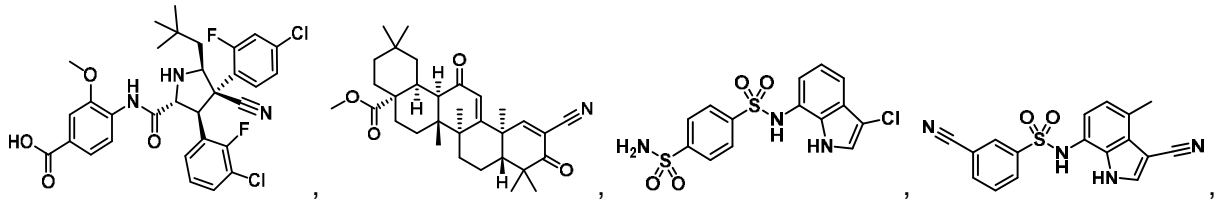
**[014]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG es

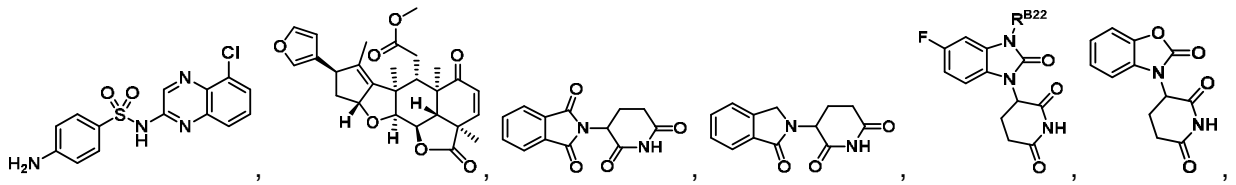


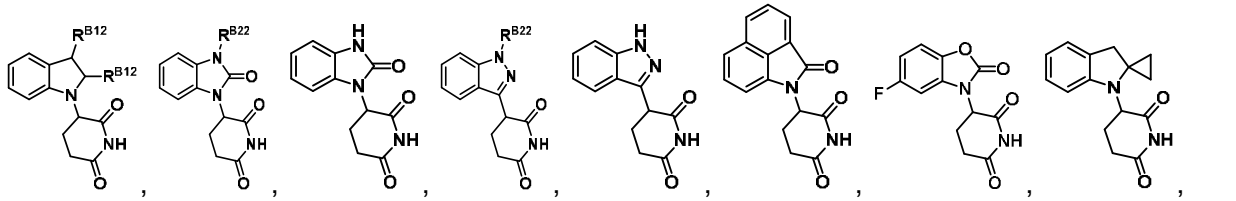
**[015]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG comprende una forma monovalente de un compuesto seleccionado de

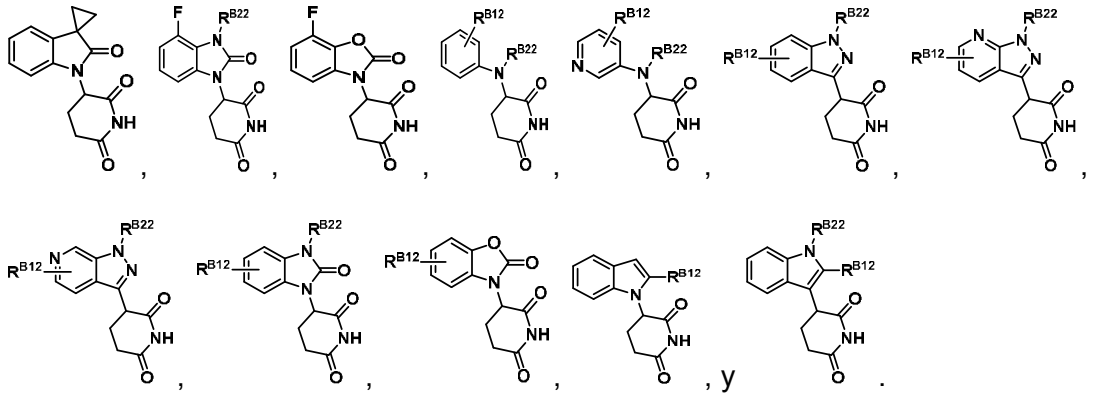




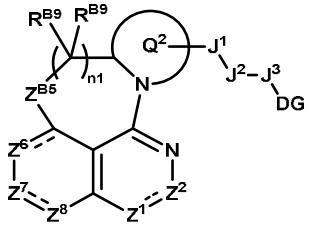








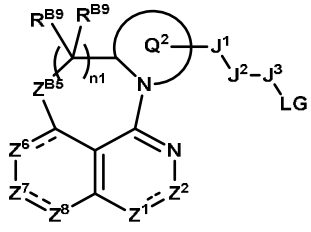
**[016]** En un aspecto se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (A0):



(A0),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a0):



(a0),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A0), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de C($R^{B9}$)$_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -S$(O)_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)S$(O)_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -S$(O)_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -OS$(O)_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -S$(O)_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2

de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12

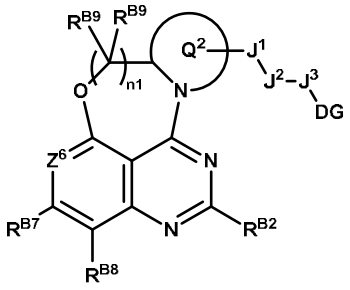
miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[017]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0) o (A)), o una sal o solvato de este, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (A-1):




(A-1),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$) y N;

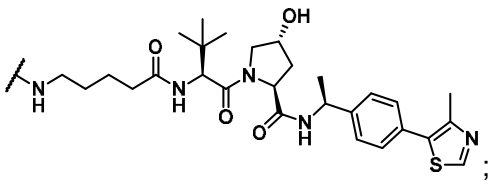
$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, y -C(O)N($R^{B12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más

$R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, , en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es  ;

n1 es 1;

$R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), -O(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 5 miembros)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 10 miembros), o -O(alquileno $C_{1-3}$)-(cicloalquilo $C_{3-4}$)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde alquileno $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-4}$, heterociclo de 4 a 5 miembros, y heterociclo de 4 a 10 miembros cada uno se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -O-(cicloalquilo $C_{3-4}$), $-NH_2$, -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, y =C($R^{B21}$)$_2$;

$R^{B6}$ es halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y metilo;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -

alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y $C_{1-3}$;

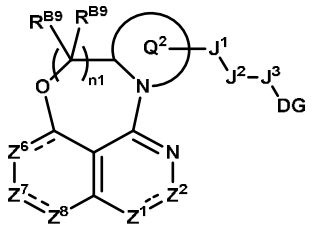
$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbocicloC$_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o

$R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

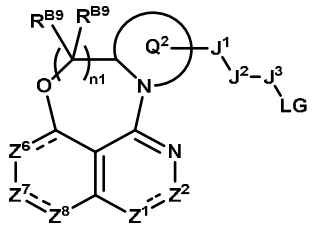
**[018]** En un aspecto se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (A):



(A),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a):



(a),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, -

$P(O)R^{B12}N(R^{B12})$-, $-OS(O)_2$-, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}$-, $-S(O)_2O$-, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O$-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo

$C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6

miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$,

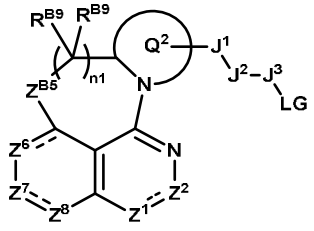
haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[019]** En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1), la mezcla de reacción comprende una base. En modalidades del método, la mezcla de reacción comprende de 5 a 12 equivalentes de la base con relación a la cantidad de potenciador de la degradación.En modalidades del método, la base es *N*,*N* -diisopropiletilamina. En modalidades del método, el compuesto de Fórmula (a0), (a), y/o (a1) y el potenciador de la degradación se calientan a 40 a 100 °C durante 2 a 48 horas. En modalidades del método, el método comprende además (b) purificar el compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1). En modalidades del método, el método puede incluir la preparación de cualquier modalidad del compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), que incluye la preparación de un compuesto de Fórmula (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6), o cualquier modalidad de estas. En modalidades del método, el método puede incluir el uso de cualquier modalidad del compuesto de Fórmula (a), que incluye el uso de un compuesto de Fórmula (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), o cualquier modalidad de estas.

**[020]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (a0):




(a0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$,

-$N(R^{B12})(R^{B13})$, -$C(O)OR^{B12}$, -$OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, -$N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, -$C(O)R^{B12}$, -$S(O)R^{B12}$, -$OC(O)R^{B12}$, -$C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, -$S(O)_2R^{B12}$, -$S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, -$S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y -$S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde

alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

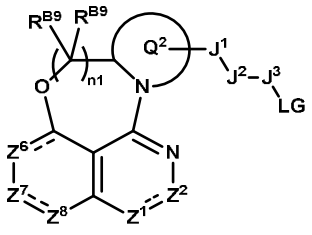
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[021]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (a):




(a),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2

a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno,

halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -

$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

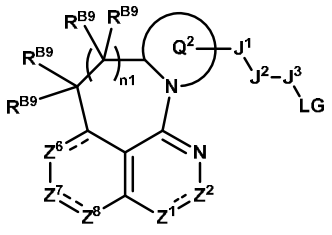
$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las

valencias.

**[022]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (a1):




(a1),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)S(O)$_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -OS(O)$_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se

sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12

miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo

de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

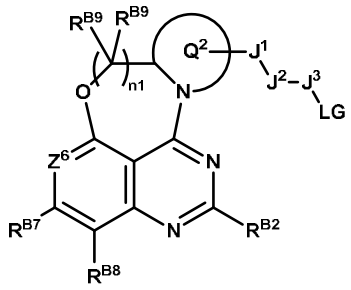
$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbocicloC$_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o

$R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[023]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (a0) o (a)), o una sal o solvato de este, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (a-1):




(a-1),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, y $-C(O)N(R^{B12})-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, , en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{2-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{2-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

n1 es 1;

$R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), -O(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 5 miembros)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 10 miembros), o -O(alquileno $C_{1-3}$)-(cicloalquilo $C_{3-4}$)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde alquileno $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-4}$, heterociclo de 4 a 5 miembros, y heterociclo de 4 a 10 miembros cada uno se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -O-(cicloalquilo $C_{3-4}$), $-NH_2$, -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3})_2$, y $=C(R^{B21})_2$;

$R^{B6}$ es halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y metilo;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y $C_{1-3}$;

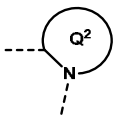
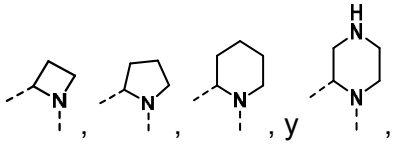
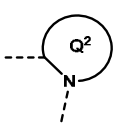
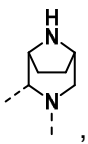
$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$,

haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[024]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5) o (a0-6)), $Z^{B5}$ es $C(R^{B9})_2$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5) o (a0-6)), $Z^{B5}$ es O.

**[025]** En modalidades, n1 es 1. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este,  se selecciona de  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A) o (a)), o una sal o solvato de este,  es  , que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

**[026]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo,

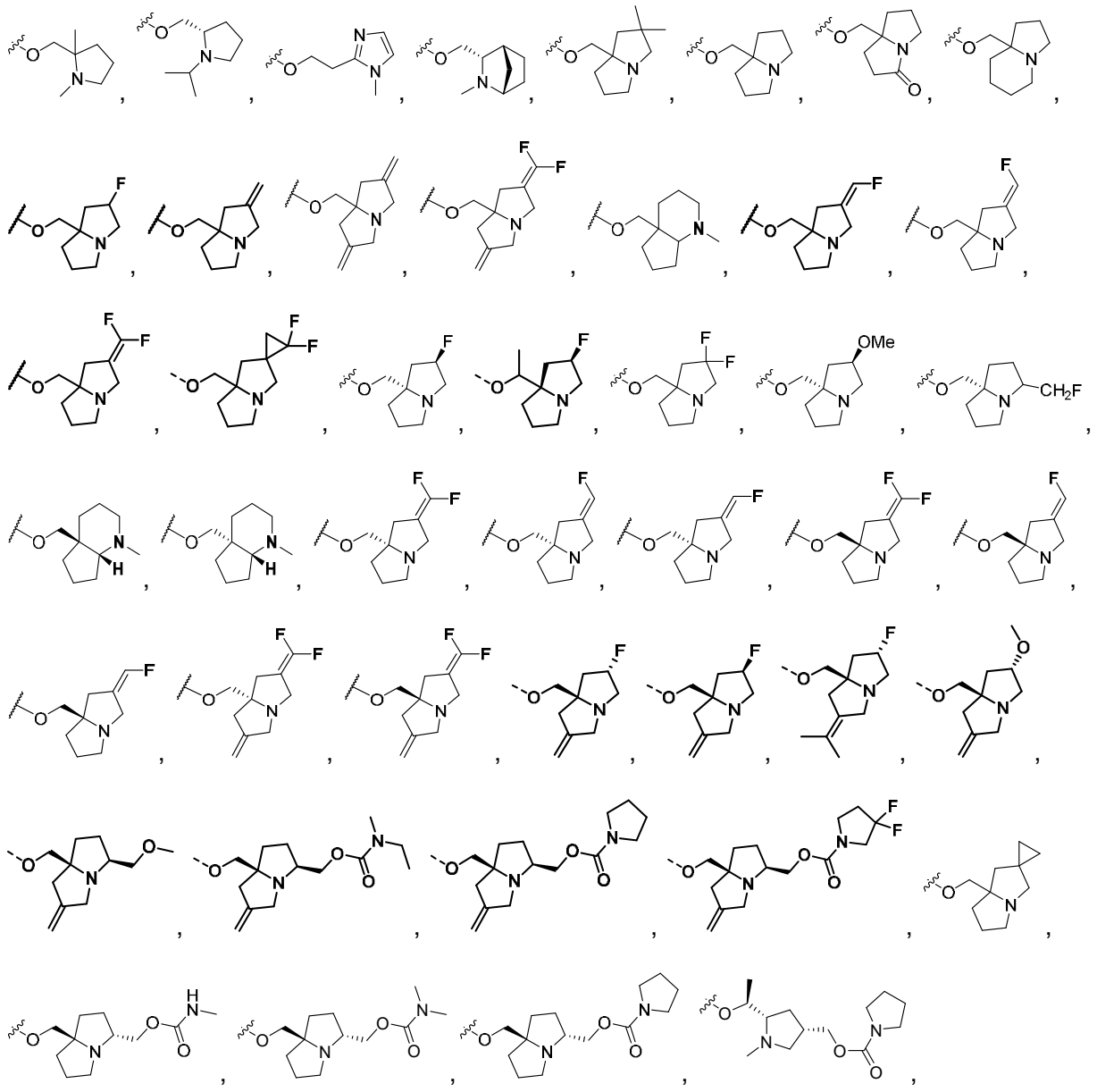
compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$); $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es N, $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$); $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$)$_2$, $Z^7$ es N($R^{B7b}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$)$_2$; o $Z^1$ es N($R^{B1b}$), $Z^2$ es C(O), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es N. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo compuesto de la Fórmula (a)), o una sal o solvato de este, $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$). En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es N, $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$).

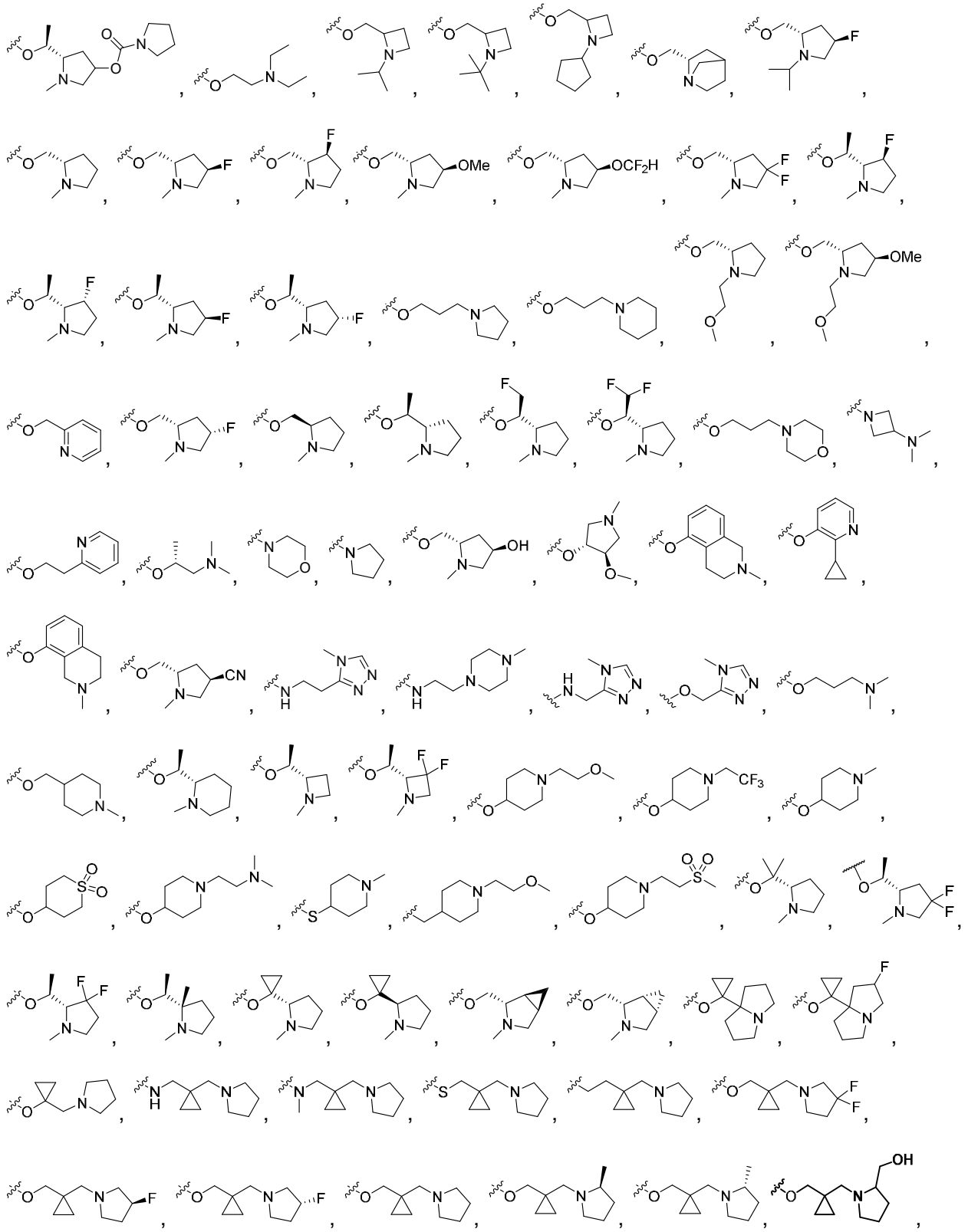
**[027]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, y -C(O)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^1$ es -C(O)-. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^2$ es un enlace. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato del mismo, $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6

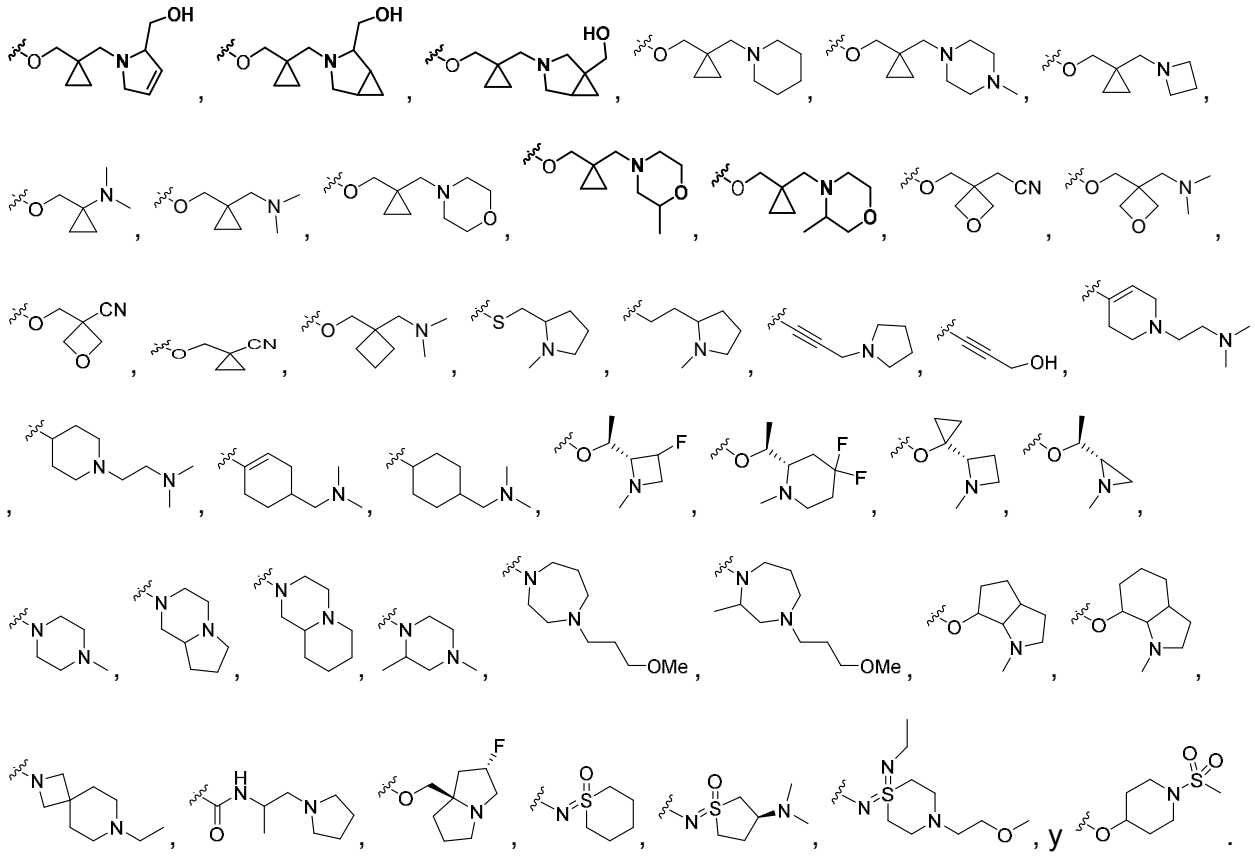
miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; y $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; y $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$; y $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato del mismo, $J^3$ se selecciona de -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y –(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros.

**[028]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo,

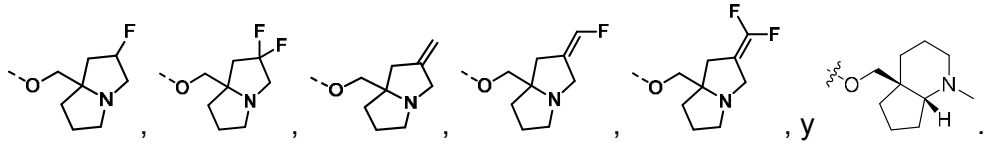
compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y alquilo $C_{1-3}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ se selecciona de



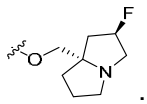




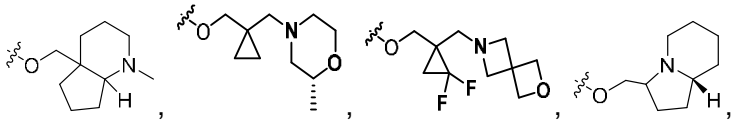
En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ se selecciona de

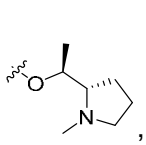
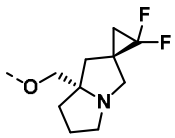
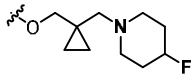
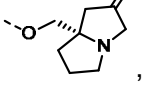
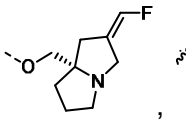
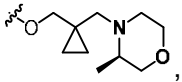
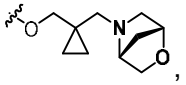
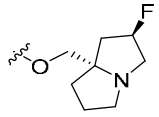
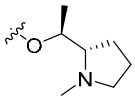
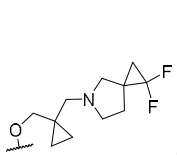
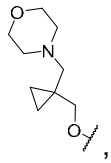
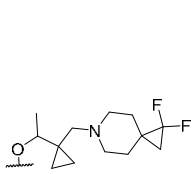
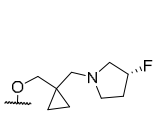
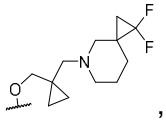
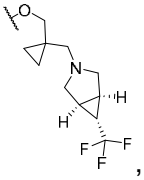
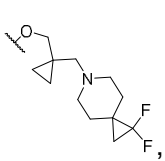
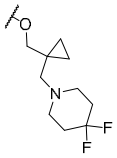
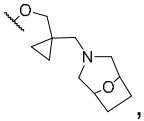
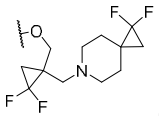
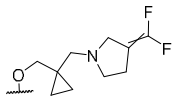
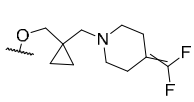
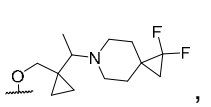
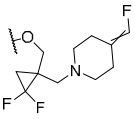
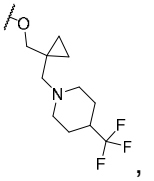
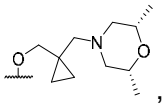
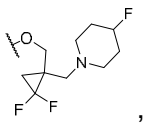
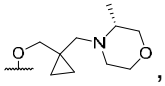
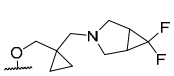
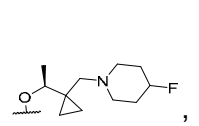
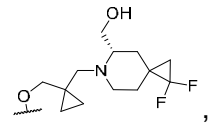
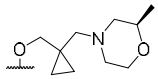
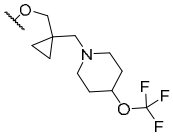
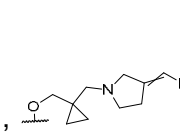
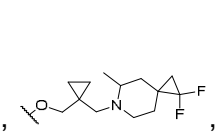
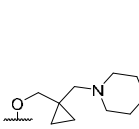
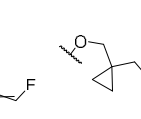
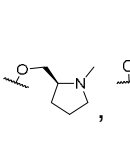
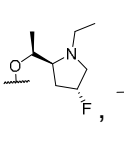
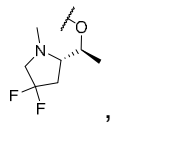
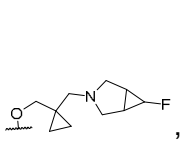
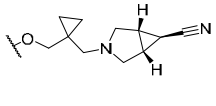
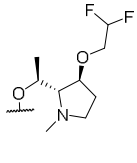
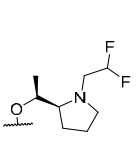


. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ es

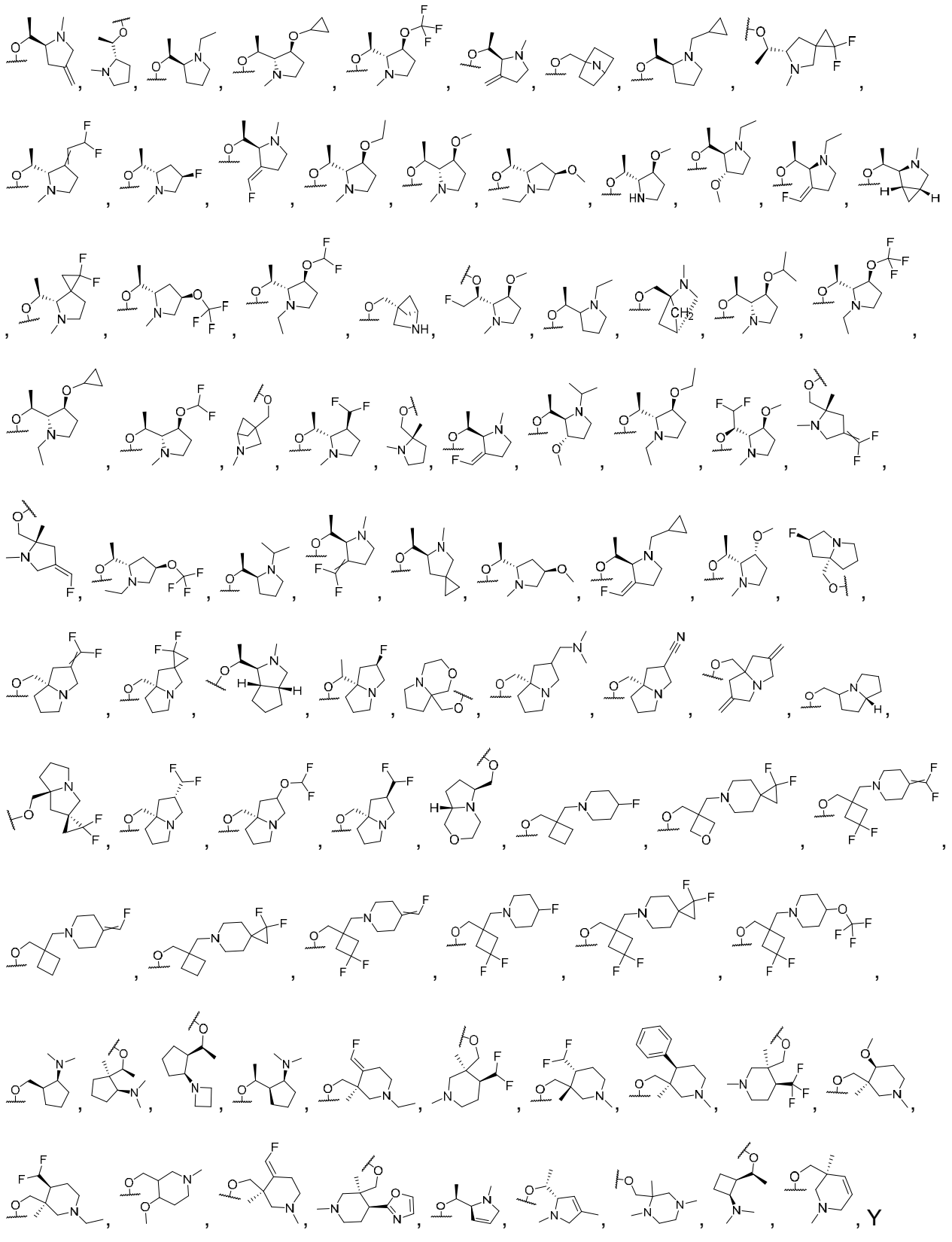


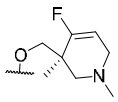
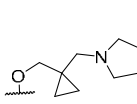
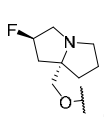
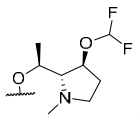
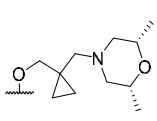
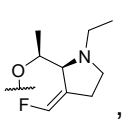
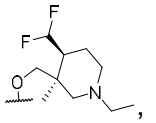
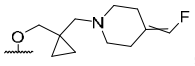
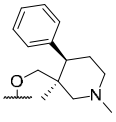
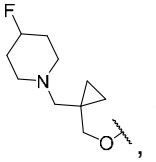
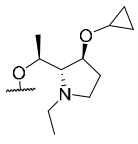
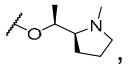
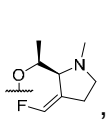
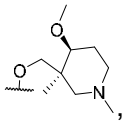
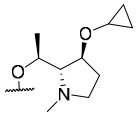
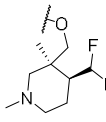
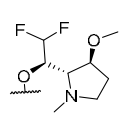
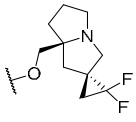
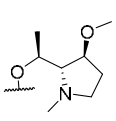
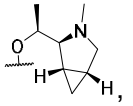
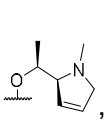
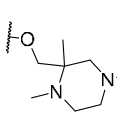
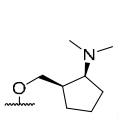
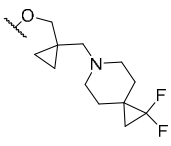
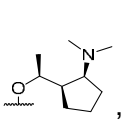
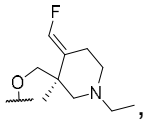
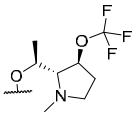
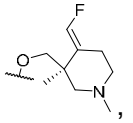
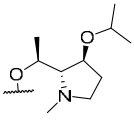
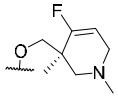
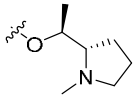
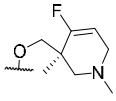
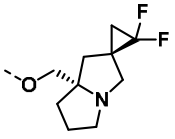
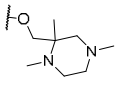
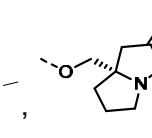
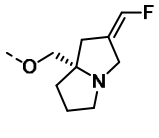
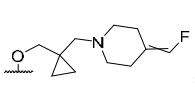
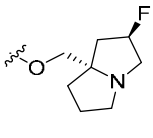
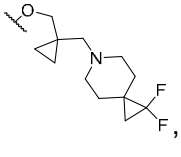
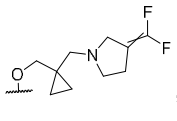
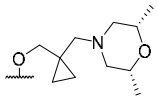
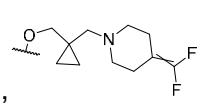
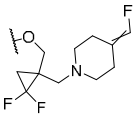
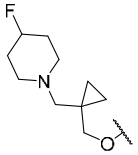
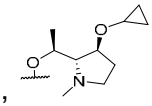
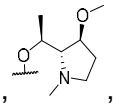
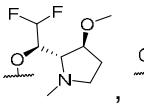
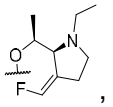
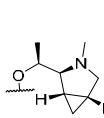
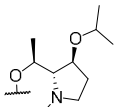
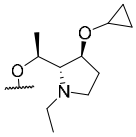
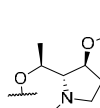
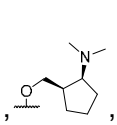
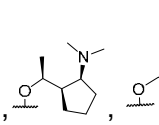
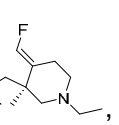
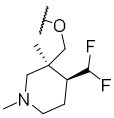
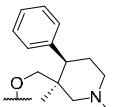
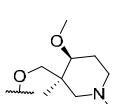
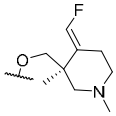
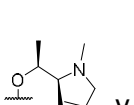
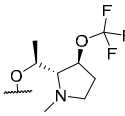
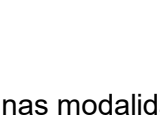
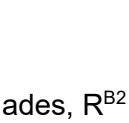
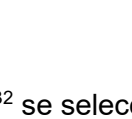
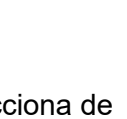
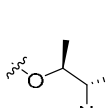
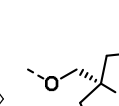
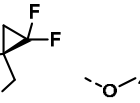
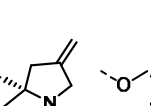
. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), $R^{B2}$ se selecciona de

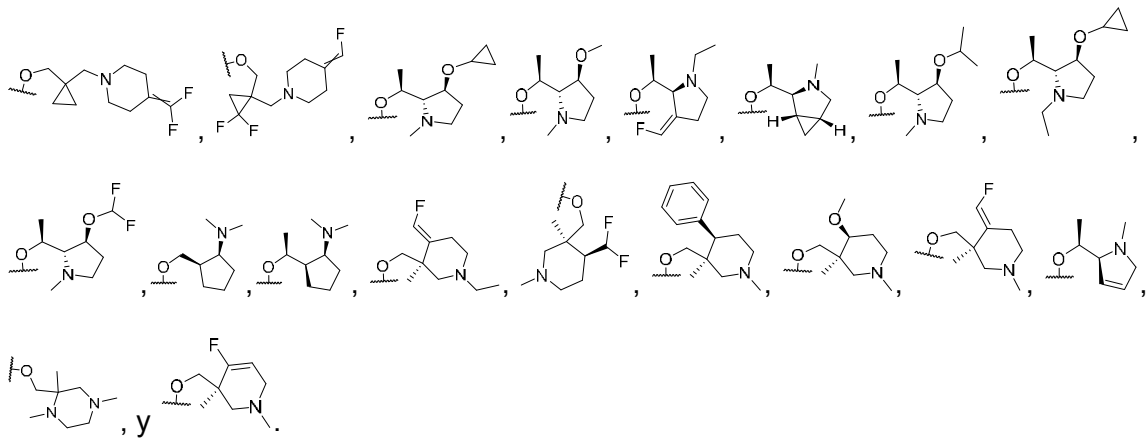


 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  Y . En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a) y/o (a1)), $R^{B2}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , .

, , , , , , .



 . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  .  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de , , , , , , , ,

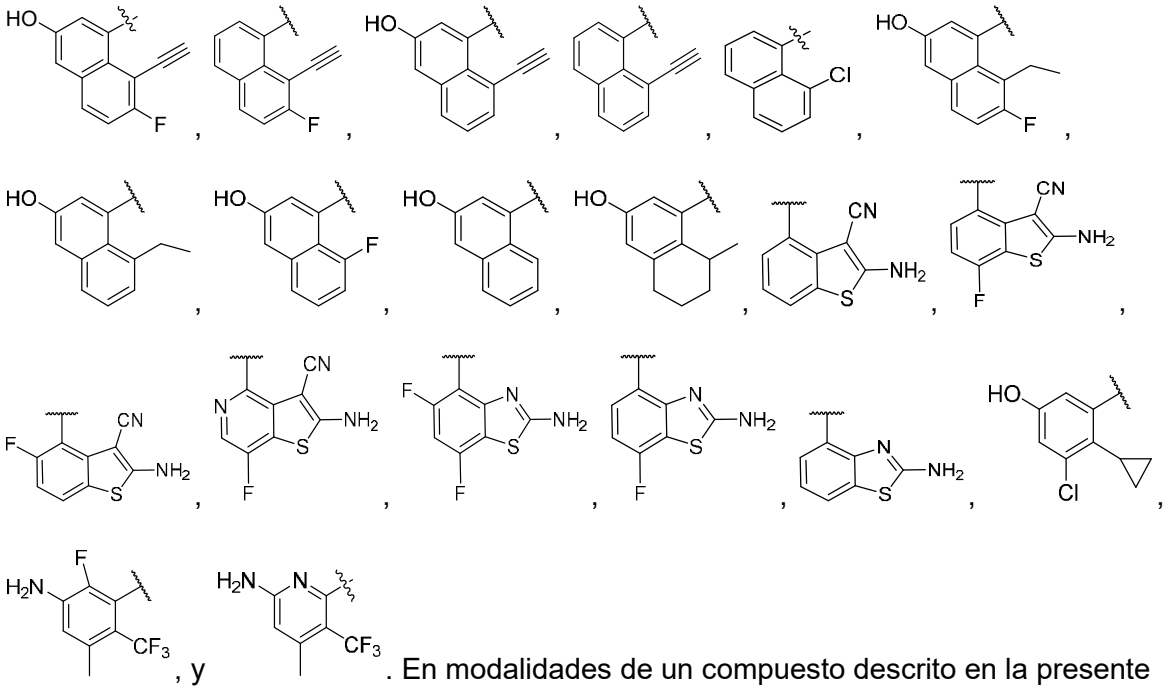


, y .

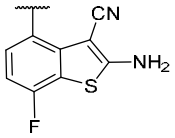
**[029]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, y haloalquilo $C_{1-3}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B6}$ es halógeno. En modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$

**[030]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-6}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este,

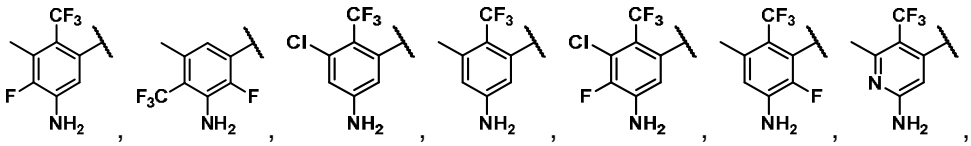
$R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CF_3$, -CπCH, -OH, $-NH_2$, y -ciclopropilo. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B7}$ se selecciona de



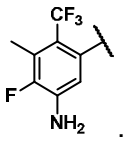
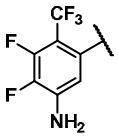
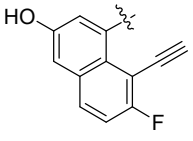
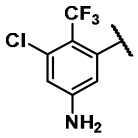
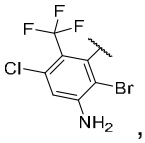
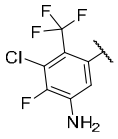
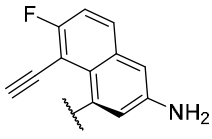
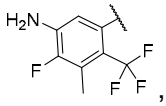
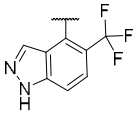
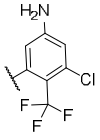
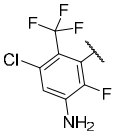
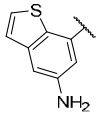
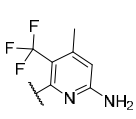
, y . En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B7}$ es



. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), $R^{B7}$ se selecciona de

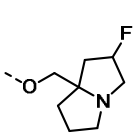
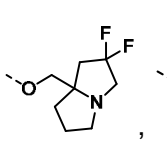
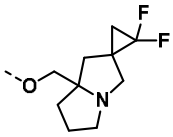
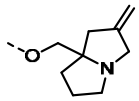
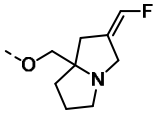
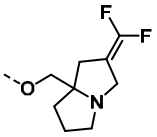
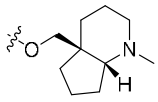
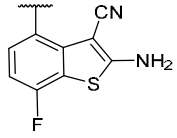
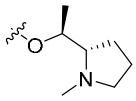
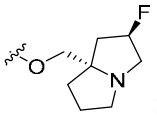
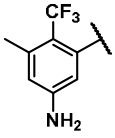
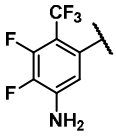
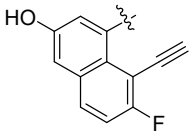


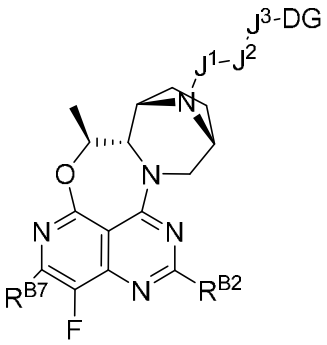
, y . En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por

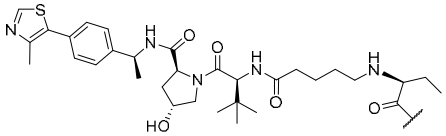
ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a) y/o (a1)), $R^{B7}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a) y/o (a1)), $R^{B7}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a) y/o (a1)), $R^{B7}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a) y/o (a1)), $R^{B7}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a) y/o (a1)), $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

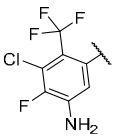
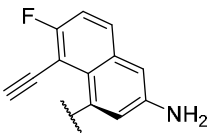
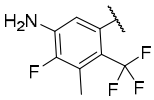
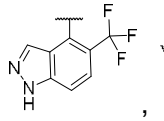
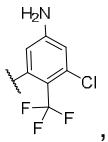
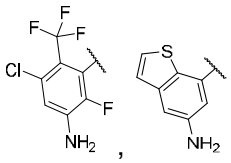
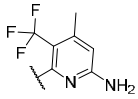
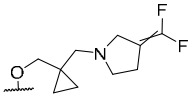
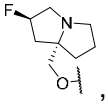
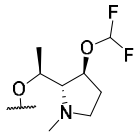
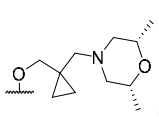
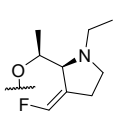
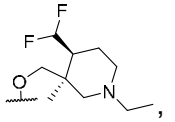
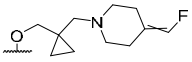
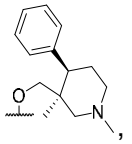
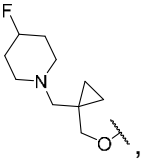
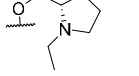
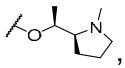
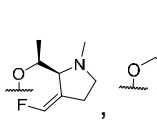
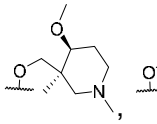
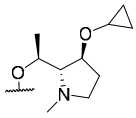
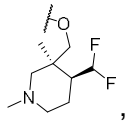
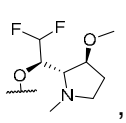
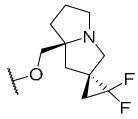
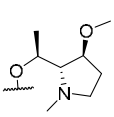
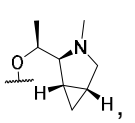
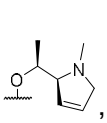
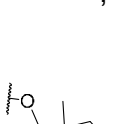
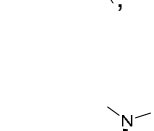
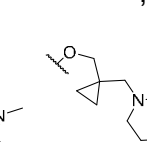
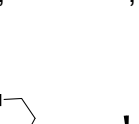
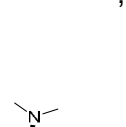
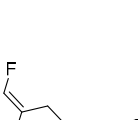
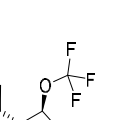
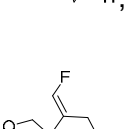
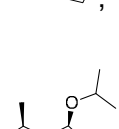
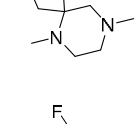
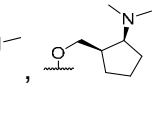
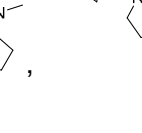
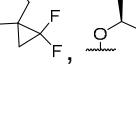
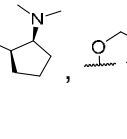
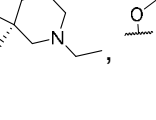
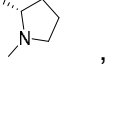
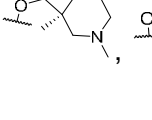
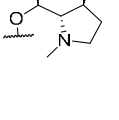
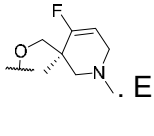
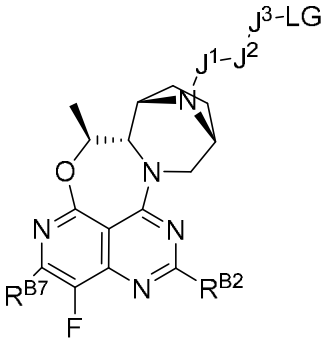
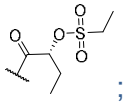
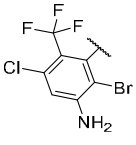
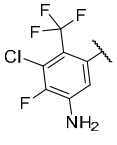
**[031]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B8}$ se selecciona independientemente de hidrógeno y halógeno. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B8}$ es halógeno.

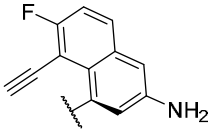
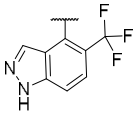
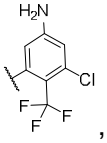
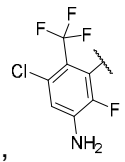
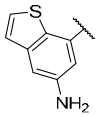
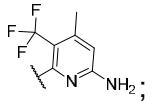
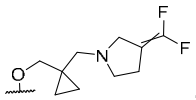
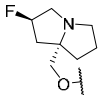
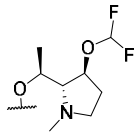
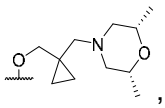
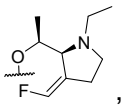
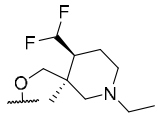
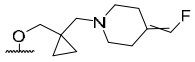
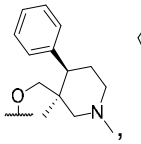
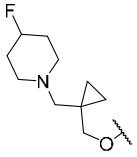
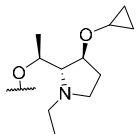
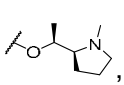
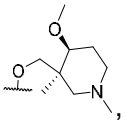
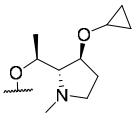
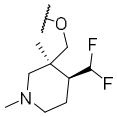
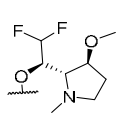
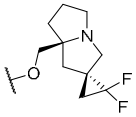
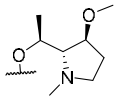
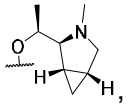
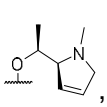
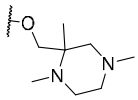
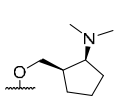
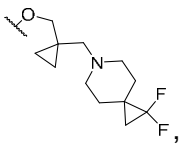
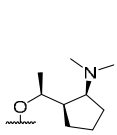
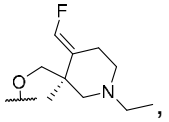
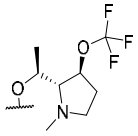
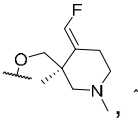
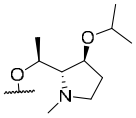
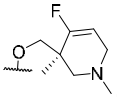
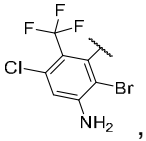
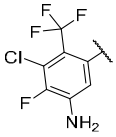
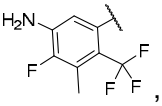
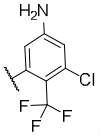
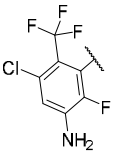
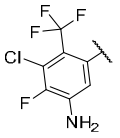
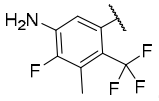
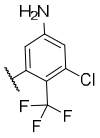
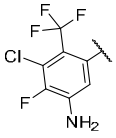
**[032]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B6}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es halógeno.

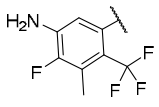
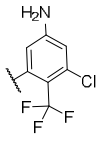
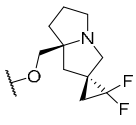
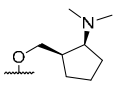
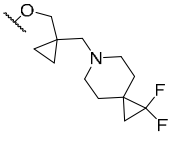
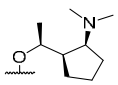
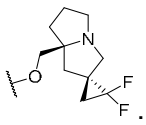
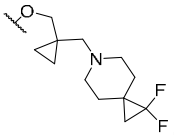
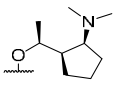
**[033]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), en donde: $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B6}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de , ,  ,  , y  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0) o (A)), el compuesto tiene la fórmula:



(A-7), en donde $-J^1-J^2-J^3-$DG es  ; $R^{B7}$

se selecciona de ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En realizaciones de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, compuesto de Fórmula ((a0) y (a)), el compuesto tiene la fórmula:  (a-7); en donde -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,

 , ,  ,  ,  ,  , y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A-7) o (a-7)), $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A-7) o (a-7)), $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , y  . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., compuesto de Fórmula (A-7) o (a-7)), $R^{B7}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej.,

compuesto de Fórmula (A-7) o (a-7)), $R^{B7}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., compuesto de Fórmula (A-7) o (a-7)), $R^{B7}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., compuesto de Fórmula (A-7) o (a-7)), $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., compuesto de Fórmula (A-7) o (a-7)), $R^{B2}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., compuesto de Fórmula (A-7) o (a-7)), $R^{B2}$ es  . El compuesto, sal, solvato o método de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en donde $R^{B2}$ es  . En modalidades de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, Fórmula (A0), (A), (A1), (A-7) (a0), (a), (a1) o (a-7)), el compuesto es un compuesto seleccionado de los compuestos de la Tabla 1.

**[034]** En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[035]** En un aspecto se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto en necesidad de este, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

**[036]** En un aspecto se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que

comprende una proteína mutante Ras, comprendiendo el método: inhibir la proteína mutante Ras de dicho sujeto mediante la administración a dicho sujeto de un compuesto descrito en la presente descripción, en donde el compuesto se caracteriza porque al entrar en contacto con el mutante Ras proteína, dicha proteína mutante Ras exhibe una producción de señalización Ras reducida. En modalidades, el cáncer es un tumor sólido o un cáncer hematológico.

**[037]** En un aspecto, se proporciona un método para reducir la salida de señalización de una proteína Ras, que comprende poner en contacto una proteína Ras con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al reducir de este modo la salida de señalización de la proteína Ras. En modalidades, el compuesto se une covalente o no covalentemente a la proteína Ras, al reducir de este modo la salida de señalización de la proteína Ras.

**[038]** En un aspecto, se proporciona un método para inhibir el crecimiento celular, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, a una célula que expresa una proteína Ras, al inhibir de este modo el crecimiento de las células.

**[039]** En modalidades, un método descrito en la presente descripción incluye administrar un agente adicional. En modalidades, el agente adicional comprende (1) un inhibidor de MEK; (2) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y/o mutantes de este; (3) un agente inmunoterapéutico; (4) un taxano; (5) un antimetabolito; (6) un inhibidor de FGFR1 y/o FGFR2 y/o FGFR3 y/o mutantes de este; (7) un inhibidor de cinasa mitótica; (8) un fármaco antiangiogénico; (9) un inhibidor de topoisomerasa; (10) un compuesto que contiene platino; (11) un inhibidor de c-MET y/o mutantes de este; (12) un inhibidor de BCR-ABL y/o mutantes de este; (13) un inhibidor de ErbB2 (Her2) y/o mutantes de este; (14) un inhibidor de AXL y/o mutantes de este; (15) un inhibidor de NTRK1 y/o mutantes de este; (16) un inhibidor de RET y/o mutantes de este; (17) un inhibidor de A-Raf y/o B-Raf y/o C-Raf y/o mutantes de este; (18) un inhibidor de ERK y/o mutantes de este; (19) un inhibidor de MDM2; (20) un inhibidor de

mTOR; ; (21) un inhibidor de IGF1/2 y/o IGF1-R; (22) un inhibidor de CDK9; (23) un inhibidor de farnesil transferasa; (24) un inhibidor de la vía SHIP; (25) un inhibidor de SRC; (26) un inhibidor de JAK; (27) un inhibidor de PARP, (28) un inhibidor de ROS1; (29) un inhibidor de la vía SHP; (30) un inhibidor de Src, FLT3, HDAC, VEGFR, PDGFR, LCK, Bcr-Abl o AKT; (31) un inhibidor del mutante KRAS G12C; (32) un inhibidor de SHC; (33) un inhibidor de GAB; (34) un inhibidor de PI-3 cinasa; (35) un inhibidor de MARPK; (36) un inhibidor de CDK4/6; (37) un inhibidor de MAPK; (38) un inhibidor de SHP2; (39) un agente de bloqueo inmunitario de puntos de control; (40) un inhibidor de SOS1; o (41) un inhibidor de SOS2.En modalidades, el agente adicional comprende un inhibidor de SHP2 seleccionado RMC-4630, ERAS-601, TNO155, JAB-3068, IACS-13909/BBP-398, SHP099, y RMC-4550. En modalidades, el agente adicional comprende un inhibidor de SOS seleccionado de RMC-5845, BI-1701963, BI-3406, MRTX0902, y BAY-293.

## INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

**[040]** Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan en la presente por referencia al mismo grado como si cada publicación, solicitud o solicitud de patente individual se indicara de manera específica e individualmente que se va a incorporar por referencia.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**[041]** Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones anexas. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que expone modalidades ilustrativas, en las cuales se utilizan los principios de la invención, y la figura anexa la cual:

**[042]** La **Figura 1** ilustra un alineamiento de secuencias de varias proteínas Ras de tipo silvestre que incluyen K-Ras, H-Ras, N-Ras, RalA, y RalB, de arriba a abajo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[043]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en

la presente tienen el mismo significado como comúnmente se entiende por un experto en la técnica a la cual pertenece la presente descripción. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para términos en la presente, prevalecerán las de esta sección. Todas las patentes, solicitudes de patente, publicaciones y secuencias de nucleótidos y aminoácidos publicadas (por ejemplo, secuencias disponibles en GenBank u otras bases de datos) mencionadas en la presente se incorporan como referencia. Las estructuras químicas se nombran en la presente de acuerdo con las convenciones IUPAC implementadas en el software ChemDraw® (Perkin Elmer, Inc., Cambridge, MA). Los encabezados de sección usados en la presente son solo para fines organizativos y no se deben interpretar como limitantes de la materia descrita. Como se usa en la especificación y las reivindicaciones, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Además, el uso del término “que incluye”, así como otras formas, tal como “incluir”, “que incluye” e “incluido”, no es limitante. Los encabezados de sección usados en la presente son solo para fines organizativos y no se deben interpretar como limitantes de la materia descrita.

**[044]** El término “$C_{x-y}$” o “$C_x$-$C_y$” cuando se usa en unión con una porción química, tal como alquilo, alquenilo o alquinilo, pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término “alquilo $C_{x-y}$” se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo de cadena recta y alquilo de cadena ramificada, que contienen de x a y carbonos en la cadena.

**[045]** “Alquilo” se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo lineales y ramificados. Un grupo alquilo puede contener de uno a doce átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $C_{1-12}$), tal como de uno a ocho átomos de carbono (alquilo $C_{1-8}$) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo $C_{1-6}$). Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, septilo, octilo, nonilo y decilo. Un grupo alquilo se une al resto de la molécula por un enlace individual. A menos que se indique específicamente lo contrario en la

especificación, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

**[046]** “Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que se sustituye por uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,2-dibromoetilo.

**[047]** “Alquenilo” se refiere a grupos hidrocarburo sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquenilo lineales y ramificados, que contienen al menos un doble enlace. Un grupo alquenilo puede contener de dos a doce átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo $C_{2-12}$), tal como de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo $C_{2-8}$) o de dos a seis átomos de carbono (alquenilo $C_{2-6}$). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

**[048]** “Alquinilo” se refiere a grupos hidrocarburo sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquinilo lineales y ramificados, que contienen al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede contener de dos a doce átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo $C_{2-12}$), tal como de dos a ocho átomos de carbono (alquinilo $C_{2-8}$) o de dos a seis átomos de carbono (alquinilo $C_{2-6}$). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

**[049]** “Alquileno” o “cadena de alquileno” se refiere a grupos hidrocarburo saturados divalentes sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquileno lineales y alquileno ramificados, que contienen de uno a doce átomos de carbono (por ejemplo, alquileno $C_{1-12}$), tal como de uno a ocho átomos de carbono (alquileno $C_{1-8}$) o de uno a seis átomos de carbono (alquileno $C_{1-6}$). Los ejemplos de grupos alquileno incluyen metileno, etileno, propileno y n-butileno. De manera

similar, “alquenileno” y “alquinileno” se refieren a grupos alquileno, como se definió anteriormente, que comprenden uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono, respectivamente. Los puntos de unión de la cadena de alquileno, alquenileno o alquinileno al resto de la molécula pueden ser a través de un carbono o dos carbonos de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

**[050]** “Heteroalquilo”, “heteroalquenilo” y “heteroalquinilo” se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos o no sustituidos, respectivamente, en los cuales uno o más, tal como 1, 2 o 3, de los átomos de carbono se reemplazan con un heteroátomo, tal como O, N, P, Si, S, o combinaciones de estos. Cualquier heteroátomo de nitrógeno, fósforo y azufre presente en la cadena se puede oxidar opcionalmente, y cualquier heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. Si se da, un intervalo numérico se refiere a la longitud de la cadena en total. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo de 3 a 8 miembros tiene una longitud de cadena de 3 a 8 átomos. La conexión al resto de la molécula puede ser a través de un heteroátomo o un carbono en la cadena de heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

**[051]** “Heteroalquileno”, “heteroalquenileno” y “heteroalquinileno” se refieren a grupos alquileno, alquenileno y alquinileno sustituidos o no sustituidos, respectivamente, en los cuales uno o más, tal como 1, 2 o 3, de los átomos de carbono se reemplazan con un heteroátomo, tal como O, N, P, Si, S, o combinaciones de los mismos. Cualquier heteroátomo de nitrógeno, fósforo y azufre presente en la cadena se puede oxidar opcionalmente, y cualquier heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. Si se da, un intervalo numérico se refiere a la longitud de la cadena en total. Por ejemplo, un grupo heteroalquileno de 3 a 8 miembros tiene

una longitud de cadena de 3 a 8 átomos. Los puntos de unión de la cadena de heteroalquileno, heteroalquenileno o heteroalquinileno al resto de la molécula pueden ser a través de un heteroátomo o un carbono, o dos heteroátomos, dos carbonos, o un heteroátomo y un carbono en la cadena de heteroalquileno, heteroalquenileno o heteroalquinileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo heteroalquileno, heteroalquenileno o heteroalquinileno está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

**[052]** "Carbociclo" se refiere a un anillo saturado, no saturado o aromático en el que cada átomo de anillo es un átomo de carbono. El carbociclo puede incluir anillos monocíclicos $C_{3-10}$, anillos bicíclicos $C_{5-12}$, anillos policíclicos $C_{5-18}$, anillos espirocíclicos $C_{5-12}$ y anillos puenteados $C_{5-12}$. Cada anillo de un carbociclo bicíclico o policíclico se puede seleccionar de anillos saturados, no saturados y aromáticos. Un carbociclo policíclico contiene una cantidad o anillos iguales a la cantidad mínima de escisiones requeridas para convertir el carbociclo en un esqueleto acíclico (p. ej.,bicíclico, tricíclico, tetracíclico, etc.). En algunas modalidades, el carbociclo es un grupo arilo $C_{6-12}$, tal como arilo $C_{6-10}$. En algunas modalidades, el carbociclo es un grupo cicloalquilo $C_{3-12}$. En algunas modalidades, el carbociclo es un grupo cicloalquenilo $C_{5-12}$. En una modalidad de ejemplo, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, se puede fusionar a un anillo saturado o no saturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos saturados, no saturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbociclo. Un carbociclo puede comprender un anillo fusionado, un anillo puenteado, un anillo espirocíclico, un anillo saturado, un anillo insaturado, un anillo aromático o cualquier combinación de estos. Los carbociclos de ejemplo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo, fenilo, indanilo y naftilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un carbociclo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

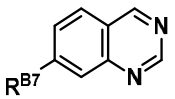
**[053]** "Heterociclo" se refiere a un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende uno

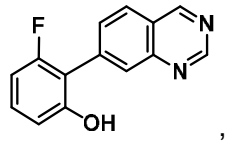
o más heteroátomos, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N. El heterociclo incluye anillos monocíclicos de 3 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 5 a 12 miembros, anillos policíclicos de 5 a 18 miembros, anillos espirocíclicos de 5 a 12 miembros y anillos puenteados de 5 a 12 miembros. Cada anillo de un heterociclo bicíclico o policíclico se puede seleccionar de anillos saturados, no saturados y aromáticos. Un heterociclo policíclico contiene una cantidad o anillos iguales a la cantidad mínima de escisiones requeridas para convertir el heterociclo en un esqueleto acíclico (p. ej.,bicíclico, tricíclico, tetracíclico, etc.). El heterociclo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heterociclo, si la valencia lo permite, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heterociclo. En algunas modalidades, el heterociclo es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, tal como heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, el heterociclo es un grupo heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros. Un heterociclo puede comprender un anillo fusionado, un anillo puenteado, un anillo espirocíclico, un anillo saturado, un anillo insaturado, un anillo aromático o cualquier combinación de estos. En una modalidad de ejemplo, un heterociclo, por ejemplo, piridilo, se puede fusionar a un anillo saturado o no saturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Los ejemplos de heterociclos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolinilo, indazolilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo y quinolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un heterociclo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

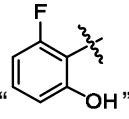
**[054]** “Heteroarilo” se refiere a un anillo aromático que comprende al menos un heteroátomo, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N. El heteroarilo puede incluir anillos monocíclicos de 5 a 10 miembros, anillos bicíclicos de 6 a 12 miembros, anillos policíclicos de 6 a 18 miembros, anillos espirocíclicos de 5 a 12 miembros y anillos puenteados de 6 a 12 miembros. Como se usa en la presente descripción, el anillo heteroarilo puede seleccionarse de sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, que incluyen

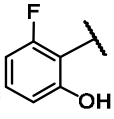
sistemas de anillos fusionados, espirocíclicos y puenteados, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos es aromático y comprende al menos un heteroátomo. Un heteroarilo policíclico contiene una cantidad o anillos iguales a la cantidad mínima de escisiones requeridas para convertir el heteroarilo en un esqueleto acíclico (p. ej.,bicíclico, tricíclico, tetracíclico, etc.). El o los heteroátomos en el heteroarilo pueden estar oxidados de forma opcional. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, se cuaternizan opcionalmente. El heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo del heteroarilo, si la valencia lo permite, tal como un átomo de carbono o nitrógeno del heteroarilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, grupos azepinilo, benzimidazolilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazolilo, tiazolilo y tienilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes descritos en la presente.

**[055]** A menos que se indique lo contrario, los átomos de hidrógeno están implícitos en las estructuras representadas en la presente como necesarias para satisfacer el requisito de valencia.

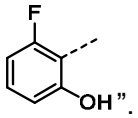
**[056]** Una línea ondulada "〰" trazada a través o al final de un enlace o un enlace discontinuo "- - -" se usan indistintamente en la presente para indicar dónde se produce una desconexión o unión del enlace. Por ejemplo, en la estructura 

, si $R^{B7}$ es 2-fluoro-6-hidroxifenilo como en 

, entonces $R^{B7}$ puede representarse como " 

", " 

" o "



".

**[057]** El término “sustituido” se refiere a porciones que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos de la estructura. Se entenderá que “sustitución” o “sustituido con” incluye la condición implícita de que esta sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente transformación tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en la presente descripción, se contempla que el término “sustituido” incluye todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de productos orgánicos. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los productos orgánicos apropiados. Para los propósitos de la presente descripción, los heteroátomos tal como nitrógeno pueden tener cualquier sustituyente permisible de productos orgánicos descritos en la presente que satisfagan las valencias de los heteroátomos.

**[058]** Un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se sustituye opcionalmente por uno o más, tal como 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados de:

halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo

de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos sustituyentes unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o un heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$, y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) y -alquilo $C_{0-6}$-

(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno y alquilo $C_{1-6}$; y

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros.

**[059]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se sustituye opcionalmente por uno o más, tal como 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados de:

halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$ y -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$, y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$ y =$C(R^{B21})_2$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$ y haloalquilo $C_{1-6}$;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno y alquilo $C_{1-6}$;

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros.

**[060]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se sustituye opcionalmente por uno o más, tal como 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, =NH, -CN, $-NO_2$, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, carbociclo $C_{3-10}$, $-CH_2$-(carbociclo $C_{3-10}$), heterociclo de 3 a 10 miembros, $-CH_2$-(heterociclo de 3 a 10 miembros), -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-NHCH_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, carbociclo $C_{3-10}$, $-CH_2$-(carbociclo $C_{3-10}$), heterociclo de 3 a 10 miembros, y $-CH_2$-(heterociclo de 3 a 10-miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, =NH, -CN, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH\Pi\Pi_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, y $-NHCH_2CH_3$.

**[061]** Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que se pueden sustituir sustituyentes, si es apropiado. A menos que se indique específicamente como “no sustituido”, se entiende que las referencias a porciones químicas en la presente incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, referencia a un grupo o porción “heteroarilo” incluye implícitamente tanto variantes sustituidas como no sustituidas.

**[062]** Donde los grupos sustituyentes bivalentes se especifican en la presente por sus

fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, se pretende que abarquen el isómero que resultaría de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -$CH_2O$- también pretende abarcar -$OCH_2$-.

**[063]** "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias descritos posteriormente pueden presentarse o no, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre e instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, un grupo "opcionalmente sustituido" puede estar no sustituido o sustituido.

**[064]** Los compuestos de la presente descripción también incluyen formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos activos que tienen el mismo tipo de actividad, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (que incluyen anhidratos), polimorfos conformacionales, formas amorfas de los compuestos y mezclas de los mismos.

**[065]** Los compuestos descritos en la presente pueden exhibir su abundancia isotópica natural, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente descripción, ya sean radiactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la presente descripción. Por ejemplo, el hidrógeno tiene tres isótopos naturales, denominados $^{1}H$ (protio), $^{2}H$ (deuterio) y $^{3}H$ (tritio). El protio es el isótopo más abundante de hidrógeno en la naturaleza. El enriquecimiento para deuterio puede obtener ciertas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida y/o exposición in vivo, o puede proporcionar un compuesto útil para investigar las vías in vivo de eliminación y metabolismo de fármacos. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, $^{2}H$, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}O$, $^{17}O$, $^{35}S$, $^{36}Cl$, y $^{18}F$. De particular interés son los compuestos de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1),

(A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) enriquecido con tritio o carbono-14, que se puede usar, por ejemplo, en estudios de distribución tisular; compuestos de la descripción enriquecidos con deuterio, especialmente en un sitio del metabolismo, lo que da como resultado, por ejemplo, compuestos que tienen mayor estabilidad metabólica; y compuestos de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) enriquecido con un isótopo emisor de positrones, tal como $^{11}C$, $^{18}H$, $^{15}O$ y $^{13}N$, que se puede usar, por ejemplo, en estudios de topografía de emisión de positrones (PET). Los compuestos enriquecidos isotópicamente se pueden preparar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

**[066]** Como se usa en la presente, la frase “de fórmula”, “que tiene la fórmula” o “que tiene la estructura” no pretende ser limitante y se usa de la misma manera que el término “que comprende” se usa comúnmente. Por ejemplo, si se representa una estructura, se entiende que se abarcan todas las formas estereoisoméricas y tautoméricas, a menos que se indique lo contrario.

**[067]** Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, cuyos centros asimétricos se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. En algunas modalidades, con el fin de optimizar la actividad terapéutica de los compuestos de la descripción, por ejemplo, para tratar el cáncer, puede ser deseable que los átomos de carbono tengan una configuración particular (por ejemplo, (R,R), (S,S), (S,R) o (R,S)) o estén enriquecidos en una forma estereoisomérica que tenga esta configuración. Los compuestos de la descripción se pueden proporcionar como mezclas

racémicas. Por consiguiente, la descripción se refiere a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas enriquecidas con estereoisómeros y similares, a menos que se indique lo contrario. Cuando se representa una estructura química en la presente sin ninguna estereoquímica, se entiende que todos los estereoisómeros posibles están abarcados por esta estructura. De manera similar, cuando se muestra o se nombra un estereoisómero particular en la presente, se entenderá por aquellos expertos en la técnica que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones de la descripción a menos que se indique lo contrario, siempre que la utilidad de la composición como un todo no se elimine por la presencia de estos otros isómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener por numerosos métodos que se conocen en la técnica, que incluyen la preparación usando sintones quirales o reactivos quirales, la resolución usando cromatografía quiral usando una fase o soporte estacionario quiral adecuado, o convirtiéndolos químicamente en diastereómeros, separando los diastereoisómeros por medios convencionales tal como cromatografía o recristalización, luego regenerando el estereoisómero original.

**[068]** Además, cuando son aplicables, todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos descritos en la presente se incluyen con el alcance de la descripción a menos que se especifique lo contrario.

**[069]** El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo inaceptable cuando se usa en las composiciones y métodos de la presente. Por ejemplo, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, tal como un adyuvante, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservador, tinte, colorante, potenciador del sabor, agente tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante, que puede incorporarse en una composición y administrarse a un paciente sin provocar efectos biológicos inaceptables o interactuar de manera inaceptable con otros

componentes de la composición. Estos materiales farmacéuticamente aceptables habitualmente han cumplido con los estándares requeridos de prueba toxicológica y de fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos.

**[070]** Los términos “sal” y “sal farmacéuticamente aceptable” se refieren a una sal preparada a partir de una base o un ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad de mamífero aceptable para un régimen de dosificación dado). Las sales se pueden formar a partir de bases inorgánicas, bases orgánicas, ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Además, cuando un compuesto contiene tanto una porción básica, tal como una amina, piridina o imidazol, como una porción ácida, tal como un ácido carboxílico o tetrazol, se pueden formar zwitteriones y se incluyen dentro del término “sal” como se usa en la presente. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente son sales de adición del ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

**[071]** “Sal de adición del ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente ni de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tal como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares. Por lo tanto, las sales de ejemplo incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos,

sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, fosfatos monoácidos, fosfatos diácidos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencensulfonatos, toluensulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tal como arginatos, gluconatos, y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science,* 66:1-19 (1997)). Las sales de adición del ácido de compuestos básicos se preparan, en algunas modalidades, al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con los que un experto en la técnica está familiarizado.

**[072]** “Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente ni de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman, en algunas modalidades, con metales o aminas, tal como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, poliamina y resinas similares. Ver

Berge et al., *supra*.

**[073]** El término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un agente que es suficiente para efectuar resultados benéficos o deseados. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de uno o más de: el sujeto y la condición de enfermedad que se trata, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la condición de enfermedad, la forma de administración y similares, que se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica. Una cantidad eficaz de un agente activo se puede administrar en una dosis individual o en múltiples dosis. Un componente puede describirse en la presente como que tiene al menos una cantidad efectiva, o al menos una cantidad eficaz, tal como la asociada con un objetivo o propósito particular, tal como cualquiera descrito en la presente. El término “cantidad eficaz” también se aplica a una dosis que proporcionará una imagen para la detección mediante un método de imagen apropiado. La dosis específica puede variar dependiendo de uno o más de: el agente particular elegido, el régimen de dosificación que se va a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, programación de administración, el tejido del cual se van a obtener imágenes y el sistema de administración física en el cual se lleva a cabo.

**[074]** Como se usa en la presente descripción, “tratar” o “tratamiento” se refiere a un enfoque para obtener resultados benéficos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o condición médica (tal como cáncer) en un sujeto, que incluye pero no limitado a lo siguiente: (a) mejorar la enfermedad o condición médica, por ejemplo, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o condición médica en un sujeto; (b) suprimir la enfermedad o condición médica, por ejemplo, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un sujeto; o (c) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un sujeto. Por ejemplo, "tratar el cáncer" incluiría prevenir la reaparición del cáncer, mejorar el cáncer, suprimir el cáncer y aliviar los síntomas del cáncer. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de modo que se observa una mejora en el sujeto, a pesar de que el sujeto puede

estar todavía afectado con el trastorno subyacente.

**[075]** Un "efecto terapéutico", como ese término se usa en la presente, abarca un beneficio terapéutico y/o beneficio profiláctico como se describió anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o condición, retrasar o eliminar el inicio de síntomas de una enfermedad o condición, desacelerar, detener o invertir la progresión de una enfermedad o condición, o cualquier combinación de lo mismo.

**[076]** Los términos “antagonista” e “inhibidor” se usan indistintamente, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica (por ejemplo, actividad, expresión, unión, interacción proteína-proteína) de una proteína diana (por ejemplo, K-Ras). Por consiguiente, los términos “antagonista” e “inhibidor” se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Si bien los antagonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana al interactuar con otros miembros de la ruta de transducción de señal de la cual la proteína diana es un miembro también se incluyen específicamente en esta definición.

**[077]** El término “inhibición selectiva” o “inhibir selectivamente” se refiere a la capacidad de un agente biológicamente activo para reducir preferentemente la actividad de señalización diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

**[078]** Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un humano. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles tanto en productos terapéuticos humanos como en aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero, tal como un humano. "Mamífero" incluye tanto humanos como animales domésticos tal como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tal como vida silvestre y similares.

**[079]** Los términos “agente terapéutico”, “agente terapéutico capaz” o “agente de tratamiento” se usan indistintamente y se refieren a una molécula o compuesto que confiere algún efecto benéfico tras la administración a un sujeto. El efecto benéfico incluye la habilitación de determinaciones de diagnóstico; la mejora de una enfermedad, síntoma, trastorno o condición patológica; reducir o prevenir el inicio de una enfermedad, síntoma, trastorno o condición; y generalmente contrarrestar una enfermedad, síntoma, trastorno o condición patológica.

**[080]** Los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína” se usan indistintamente en la presente para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que se ha modificado; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, tal como conjugación con un componente de etiquetado. Como se usa en la presente, el término “aminoácido” se refiere a aminoácidos naturales y/o no naturales o sintéticos, que incluyen glicina y ambos isómeros ópticos D o L, y análogos de aminoácidos y peptidomiméticos.

**[081]** Los términos “polinucleótido”, “secuencia de nucleótidos”, “ácido nucleico” y “oligonucleótido” se usan de forma indistinta. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. Los polinucleótidos pueden tener cualquier estructura tridimensional y pueden realizar cualquier función, conocida o desconocida. Los siguientes son ejemplos no limitantes de polinucleótidos: regiones codificantes o no codificantes de un gen o fragmento de gen, loci (locus) definidos a partir del análisis de enlace, exones, intrones, ARN mensajero (ARNm), ARN de transferencia, ARN ribosómico, ARN de interferencia corto (ARNic), ARN de horquilla corta (ARNhc), microARN (miARN), ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico y cebadores. Un polinucleótido puede

comprender uno o más nucleótidos modificados, tal como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos, tal como ácido nucleico peptídico (PNA), morfolino y ácido nucleico bloqueado (LNA), ácido nucleico de glicol (GNA), ácido nucleico de treosa (TNA), 2'-fluoro, 2'-OMe y ADN fosforotiolado. Si están presentes, se pueden impartir modificaciones a la estructura de nucleótidos antes o después del ensamblaje del polímero. La secuencia de nucleótidos puede ser interrumpida por componentes no nucleotídicos. Un polinucleótido se puede modificar adicionalmente después de la polimerización, tal como por conjugación con un componente de etiquetado u otra diana de conjugación.

**[082]** Tal como se usa en la presente, "expresión" se refiere al proceso por el cual un polinucleótido se transcribe de una plantilla de ADN (tal como en un ARNm u otra transcripción de ARN) y/o el proceso por el cual un ARNm transcrito se traduce posteriormente en péptidos, polipéptidos o proteínas. Las transcripciones y polipéptidos codificados se pueden referir de manera colectiva como "producto génico". Si el polinucleótido se deriva de ADN genómico, la expresión puede incluir el empalme del ARNm en una célula eucariota.

**[083]** Un "antígeno" es una porción o molécula que contiene un epítopo y, como tal, también se une específicamente a un anticuerpo. Una "unidad de unión al antígeno" puede ser completa o un fragmento (o fragmentos) de un anticuerpo de longitud completa, una variante estructural del mismo, una variante funcional del mismo o una combinación de estos. Un anticuerpo de longitud completa puede ser, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, recombinante, quimérico, desinmunizado, humanizado y humano. Los ejemplos de un fragmento de un anticuerpo de longitud completa pueden incluir, pero no se limitan a, variable pesada (VH), variable ligera (VL), una cadena pesada que se encuentra en camélidos, tal como camellos, llamas y alpacas (VHH o $V_HH$), una cadena pesada que se encuentra en tiburones (dominio V-NAR), un anticuerpo de dominio individual (sdAb, por ejemplo, "nanocuerpo") que comprende un dominio de unión a antígeno individual, Fv, Fd, Fab, Fab', F(ab')2 y "r IgG" (o medio anticuerpo). Los ejemplos de fragmentos modificados de anticuerpos pueden incluir, pero no se limitan a scFv,

di-scFv o bi(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-zipper, scFab, Fab2, Fab3, diacuerpos, diacuerpos de cadena individual, diacuerpos en tándem (Tandab), di-scFv en tándem, tri-scFv en tándem, minicuerpos (por ejemplo, (VH-VL-CH3)2, (scFv-CH3)2, ((scFv)2-CH3+CH3), ((scFv)2-CH3) o (scFv-CH3-scFv)2) y multicuerpos (por ejemplo, triacuerpos o tetracuerpos).

**[084]** El término "anticuerpo" y "anticuerpos" abarcan cualquier unidad de unión a antígeno, que incluye, pero no se limita a: anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos camelizados, anticuerpos quiméricos y cualquier otro fragmento de unión a epítopo.

**[085]** “Profármaco” pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis a un compuesto biológicamente activo descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)). Por lo tanto, el término “profármaco” se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte in vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); Higuchi, T., et al., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” (1987) A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; y Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad por referencia en la presente). El término “profármaco” también pretende incluir cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo in vivo cuando este profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en la presente, se preparan

habitualmente mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación de rutina o in vivo, al compuesto activo original. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxi, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxi, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxi, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo, y similares.

**[086]** El término “in vivo” se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto. El término “ex vivo” se refiere a un evento que primero tiene lugar fuera del cuerpo del sujeto para una posterior aplicación in vivo en el cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, una preparación ex vivo puede implicar la preparación de células fuera del cuerpo de un sujeto con el propósito de introducir las células preparadas en el mismo cuerpo o en el cuerpo de un sujeto diferente. El término “in vitro” se refiere a un evento que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo in vitro abarca cualquier ensayo ejecutado fuera del cuerpo de un sujeto. Los ensayos in vitro abarcan ensayos basados en células en los cuales se emplean células vivas o muertas. Los ensayos in vitro también abarcan un ensayo sin células en el cual no se emplean células intactas.

**[087]** La descripción también pretende abarcar los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos. Estos productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la descripción incluye compuestos producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto descrito en la presente a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo. Estos productos se identifican habitualmente mediante la administración

de un compuesto radiomarcado de la descripción en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono o a un humano, permitiendo tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

**[088]** El término “Ras” o “RAS” se refiere a una proteína en la superfamilia de sarcoma de rata (Ras) de GTPasas pequeñas, tal como en la subfamilia Ras. La superfamilia Ras incluye, pero no se limita a, la subfamilia Ras, subfamilia Rho, subfamilia Rab, subfamilia Rap, subfamilia Arf, subfamilia Ran, subfamilia Rheb, subfamilia RGK, subfamilia Rit, subfamilia Miro y subfamilia No clasificada. En algunas modalidades, una proteína Ras se selecciona del grupo que consiste en KRAS (también utilizado indistintamente en la presente como K-Ras, K-ras, o Kras), HRAS (o H-Ras), NRAS (o N-Ras), MRAS (o M-Ras), ERAS (o E-Ras), RRAS2 (o R-Ras2), RALA (o RalA), RALB (o RalB), RIT1 y cualquier combinación de los mismos, tal como de KRAS, HRAS, NRAS, RALA, RALB y cualquier combinación de los mismos.

**[089]** Los términos "Ras mutante" y "mutante Ras", como se usan indistintamente en la presente, se refieren a una proteína Ras con una o más mutaciones de aminoácidos, tal como con respecto a una secuencia de referencia común tal como una secuencia de tipo silvestre (TS). En algunas modalidades, un Ras mutante se selecciona de una KRAS mutante, HRAS mutante, NRAS mutante, MRAS mutante, ERAS mutante, RRAS2 mutante, RALA mutante, RALB mutante, RIT1 mutante y cualquier combinación de los mismos, tal como de una KRAS mutante, HRAS mutante, NRAS mutante, RALA mutante, RALB mutante y cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, una mutación puede ser una mutación introducida, una mutación de origen natural o una mutación de origen no natural. En algunas modalidades, una mutación puede ser una sustitución (por ejemplo, un aminoácido sustituido), inserción (por ejemplo, adición de uno o más aminoácidos) o supresión (por ejemplo, remoción de uno o más aminoácidos). En algunas modalidades, dos o más mutaciones pueden ser consecutivas, no consecutivas o una combinación de las mismas. En algunas modalidades, una

mutación puede estar presente en cualquier posición de Ras. En algunas modalidades, una mutación puede estar presente en la posición 12, 13, 62, 92, 95, 96 (por ejemplo, Y96D), o cualquier combinación de las mismas de Ras con respecto a la SEQ ID No. 1 cuando se alinea de manera óptima. En algunas modalidades, un Ras mutante puede comprender aproximadamente o al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más de 50 mutaciones. En algunas modalidades, un Ras mutante puede comprender hasta aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mutaciones. En algunas modalidades, el Ras mutante es de aproximadamente o hasta aproximadamente 500, 400, 300, 250, 240, 233, 230, 220, 219, 210, 208, 206, 204, 200, 195, 190, 189, 188, 187, 186, 185, 180, 175, 174, 173, 172, 171, 170, 169, 168, 167, 166, 165, 160, 155, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, o menos de 50 aminoácidos de longitud. En algunas modalidades, un aminoácido de una mutación es un aminoácido proteinogénico, natural, estándar, no estándar, no canónico, esencial, no esencial o no natural. En algunas modalidades, un aminoácido de una mutación tiene una cadena lateral cargada positivamente, una cadena lateral cargada negativamente, una cadena lateral no cargada polar, una cadena lateral no polar, una cadena lateral hidrófoba, una cadena lateral hidrófila, una cadena lateral alifática, una cadena lateral aromática, una cadena lateral cíclica, una cadena lateral acíclica, una cadena lateral básica o una cadena lateral ácida. En algunas modalidades, una mutación comprende una porción reactiva. En algunas modalidades, un aminoácido sustituido comprende una porción reactiva. En algunas modalidades, un Ras mutante se puede modificar adicionalmente, tal como por conjugación con un marcador detectable. En algunas modalidades, un Ras mutante es un polipéptido de longitud completa o truncado. Por ejemplo, un Ras mutante puede ser un polipéptido truncado que comprende los residuos 1-169 o los residuos 11-183 (por ejemplo, los residuos 11-183 de un RALA mutante o RALB mutante).

**[090]** Como se usa en la presente, el término “que corresponde a” o “corresponde a” como se

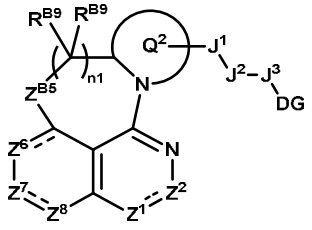
aplica a un residuo de aminoácido en una secuencia polipeptídica se refiere a la correspondencia de este aminoácido con respecto a una secuencia de referencia cuando se alinea de manera óptima (por ejemplo, teniendo en cuenta los huecos, inserciones y desajustes; en donde la alineación puede ser la alineación de secuencia primaria o alineación estructural tridimensional de proteínas plegadas). Por ejemplo, el residuo de serina en un mutante K-Ras G12S se refiere a la serina correspondiente al residuo 12 de SEQ ID No. 4, que puede servir como una secuencia de referencia. Por ejemplo, el residuo de aspartato en un mutante K-Ras G12D se refiere al aspartato correspondiente al residuo 12 de SEQ ID No. 2, que puede servir como una secuencia de referencia. Cuando un aminoácido de una proteína Ras mutante corresponde a una posición de aminoácido en la proteína WT Ras, se entenderá que aunque el aminoácido de la proteína Ras mutante puede ser un aminoácido diferente (por ejemplo, G12D, en donde el G de tipo silvestre en la posición 12 se reemplaza por un aspartato en la posición 12 de la SEQ ID. No. 1), el aminoácido mutante está en la posición correspondiente al aminoácido de tipo silvestre (por ejemplo, de la SEQ ID No. 1). En modalidades, una proteína mutante Ras modificada descrita en la presente puede comprender truncamientos en el extremo C o truncamientos en el extremo N que preceden al residuo de serina. El residuo de serina en este mutante modificado truncado en el extremo N todavía se considera que corresponde a la posición 12 de la SEQ ID No. 1. Además, un residuo de aspartato en la posición 12 de SEQ ID No. 2 encuentra un residuo correspondiente en SEQ ID No. 6 y 8.

**[091]** Un “potenciador de degradación” es un compuesto capaz de unirse a una proteína ubiquitina ligasa (por ejemplo, proteína ubiquitina ligasa E3) o un compuesto capaz de unirse a una proteína que es capaz de unirse a una proteína ubiquitina ligasa para formar un complejo de proteínas capaz de conjugar una proteína ubiquitina a una proteína diana. En algunas modalidades, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína de ubiquitina ligasa E3 o un complejo de proteínas que comprende una proteína de ubiquitina ligasa E3. En algunas modalidades, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una enzima de

conjugación de ubiquitina E2. En algunas modalidades, el potenciador de degradación es capaz de unirse a un complejo de proteína que comprende una enzima de conjugación de ubiquitina E2 y una proteína de ubiquitina ligasa E3.

**Métodos para preparar compuestos degradantes**

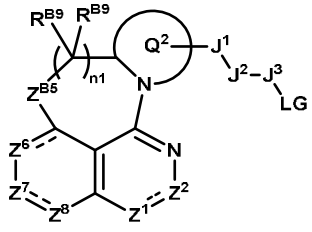
**[092]** En un aspecto se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (A0):



(A0),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a0):



(a0),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A0), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de C($R^{B9}$)$_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de

3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -$S(O)_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)$S(O)_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -$OS(O)_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -$S(O)_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)O$R^{B12}$, -C(O)$R^{B12}$, -C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -$S(O)_2R^{B12}$, -S(O)(N$R^{B12}$)$R^{B12}$, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)($R^{B13}$), y

-S(=O)(=NR$^{B12}$)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), en donde alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo C$_{3-12}$), -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres R$^{B20}$;

R$^{B2}$, R$^{B6}$, R$^{B7}$, y R$^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C$_{3-12}$), -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR$^{B12}$, -SR$^{B12}$, -N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -C(O)OR$^{B12}$, -OC(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -N(R$^{B12}$)C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -N(R$^{B12}$)C(O)OR$^{B12}$, -N(R$^{B12}$)S(O)$_2$R$^{B12}$, -C(O)R$^{B12}$, -S(O)R$^{B12}$, -OC(O)R$^{B12}$, -C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -C(O)C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -N(R$^{B12}$)C(O)R$^{B12}$, -S(O)$_2$R$^{B12}$, -S(O)(NR$^{B12}$)R$^{B12}$, -S(O)$_2$N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), y -S(=O)(=NR$^{B12}$)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), en donde alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C$_{3-12}$), -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más R$^{B20}$;

R$^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y R$^{B20}$;

R$^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), y -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), y -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más R$^{B20}$;

R$^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, y haloalquilo C$_{1-6}$; o R$^{B12}$ y R$^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más R$^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

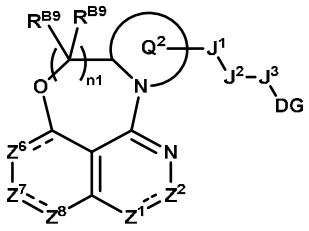
halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

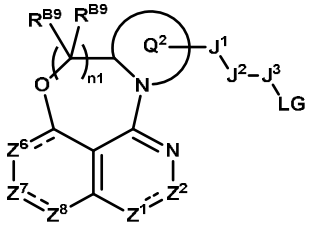
**[093]** En un aspecto se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (A):



(A),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a):



(a),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -$S(O)_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)$S(O)_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -O$S(O)_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -$S(O)_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo

de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)OR$^{B12}$, -C(O)R$^{B12}$, -C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -C(O)C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -S(O)$_2$R$^{B12}$, -S(O)(NR$^{B12}$)R$^{B12}$, -S(O)$_2$N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), y -S(=O)(=NR$^{B12}$)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), en donde alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo C$_{3-12}$), -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres R$^{B20}$;

R$^{B2}$, R$^{B6}$, R$^{B7}$, y R$^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C$_{3-12}$), -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -OR$^{B12}$, -SR$^{B12}$, -N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -C(O)OR$^{B12}$, -OC(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -N(R$^{B12}$)C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -N(R$^{B12}$)C(O)OR$^{B12}$, -N(R$^{B12}$)S(O)$_2$R$^{B12}$, -C(O)R$^{B12}$, -S(O)R$^{B12}$, -OC(O)R$^{B12}$, -C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -C(O)C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -N(R$^{B12}$)C(O)R$^{B12}$, -S(O)$_2$R$^{B12}$, -S(O)(NR$^{B12}$)R$^{B12}$, -S(O)$_2$N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), y -S(=O)(=NR$^{B12}$)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), en donde alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C$_{3-12}$), -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más R$^{B20}$;

R$^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y R$^{B20}$;

R$^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), y -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), y -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más R$^{B20}$;

R$^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, y

haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están

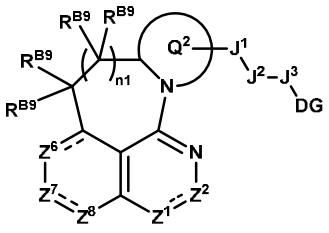
unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

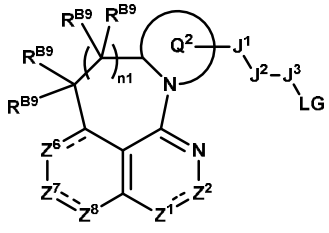
**[094]** En un aspecto se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (A1):



(A1),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a1):



(a1),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A1), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6

miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -

alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno,

alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

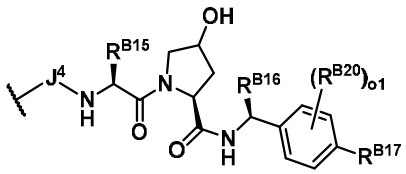
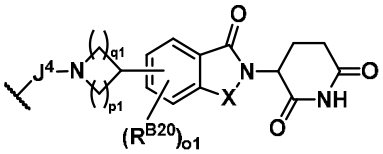
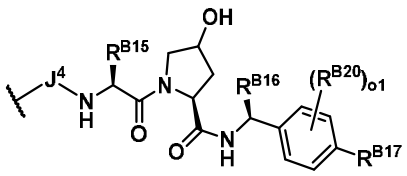
$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

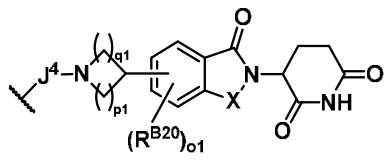
$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[095]** En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1), la mezcla de reacción comprende una base. En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1), la mezcla de reacción comprende de 5 a 12 equivalentes de la base con relación a la cantidad de potenciador de la degradación.En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1), la base es *N*,*N*-diisopropiletilamina. En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), el compuesto de Fórmula (a0), (a), y/o (a1) y el potenciador de la degradación se calientan a 40 a 100 °C durante 2 a 48 horas. En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), el método comprende además (b) purificar el compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1). En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), el método puede incluir la preparación de cualquier modalidad del compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), que incluye la preparación de un compuesto de Fórmula (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), o cualquier modalidad de estos. En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), el

método puede incluir el uso de cualquier modalidad del compuesto de Fórmula (a0), (a), y/o (a1) que incluye el uso de un compuesto de Fórmula (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), o cualquier modalidad de estos.

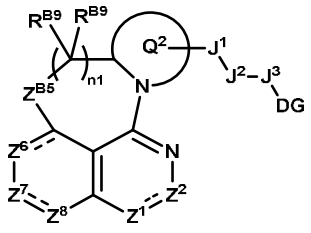
**[096]** En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), el potenciador de la degradación se selecciona de:  y  ; en donde $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O). En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), DG se selecciona de 

y  ; en donde $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O). En modalidades del método para preparar un compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1), LG se selecciona de -Cl, -Br, -I, -OBt, $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$; $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$ (carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$ (heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B4b}$ se selecciona de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2

a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)OR$^{B12}$, -C(O)R$^{B12}$, -C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -C(O)C(O)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), -S(O)$_2$R$^{B12}$, -S(O)(NR$^{B12}$)R$^{B12}$, -S(O)$_2$N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), y -S(=O)(=NR$^{B12}$)N(R$^{B12}$)(R$^{B13}$), en donde alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo C$_{0-6}$-(carbociclo C$_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo C$_{3-12}$), -alquilo C$_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres R$^{B20}$; y R$^{B12}$)(R$^{B13}$), y R$^{B20}$ son como se describen para un compuesto de Fórmula (a0), (a), y/o (a1) o modalidades de estos. El término “-OBt” es -O-benzotriazol.

**Compuestos**

**[097]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (A0):




(A0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z$^1$ se selecciona de N y N(R$^{B1b}$);

Z$^2$ se selecciona de C(R$^{B2}$) y C(O);

Z$^{B5}$ se selecciona de C(R$^{B9}$)$_2$ y O;

Z$^6$ se selecciona de C(R$^{B6}$), C(R$^{B6}$)$_2$, N y N(R$^{B6b}$);

Z$^7$ se selecciona de C(R$^{B7}$) y N(R$^{B7b}$);

Z$^8$ se selecciona de C(R$^{B8}$), C(R$^{B8}$)$_2$ y N;

Q$^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R$^{B20}$;

J$^1$ se selecciona de un enlace, alquileno C$_{1-6}$, alquenileno C$_{2-6}$, alquinileno C$_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N(R$^{B12}$)-, -C(O)-, -N(R$^{B12}$)C(O)-, -C(O)N(R$^{B12}$)-, -S-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -

$P(O)R^{B12}$-, $-N(R^{B12})S(O)_2$-, $-N(R^{B12})S(O)$-, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}$-, $-S(O)_2N(R^{B12})$-, $-S(O)N(R^{B12})$-, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})$-, $-OS(O)_2$-, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}$-, $-S(O)_2O$-, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O$-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo

$C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6

miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

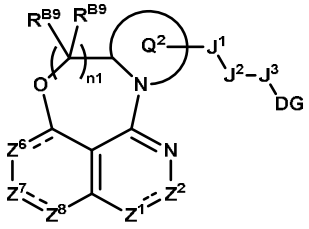
$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$,

haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[098]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (A):




(A),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)S(O)$_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -OS(O)$_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6

miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo

$C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y -

$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

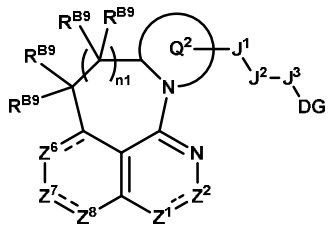
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbocicloC$_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[099]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (A1):



(A1),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2

a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de

2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12

miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbocicloC$_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

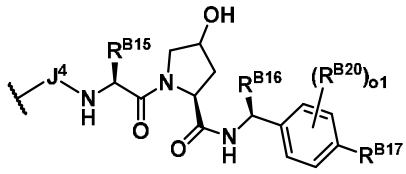
------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[100]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A,

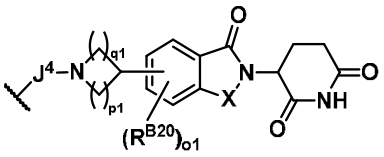
UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL (ubiquitina ligasa de von-Hippel-Lindau), WWP1, WWP2, Parkin, MKRN1, CMA (autofagia mediada por chaperonas), SCFb-TRCP (Skip-Cullin-F box (Beta-TRCP) complejo de ubiquitina), b-TRCP (proteína que contiene repetición de transducción b), cIAP1 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 1), APC/C (ciclosoma/complejo promotor de anafase), CRBN (cereblon), CUL4-RBX1-DDB1-CRBN ($CRL4^{CRBN}$) ubiquitina ligasa, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4, SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, avadomida, iberdomida y CC-885.

**[101]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6 y UFC1.

**[102]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG se selecciona de:



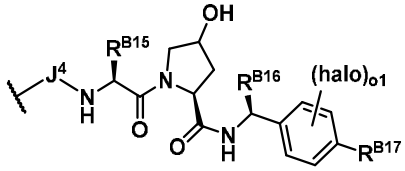

y



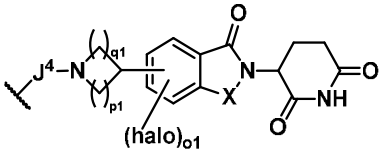

; en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno,

alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

**[103]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG se selecciona de:

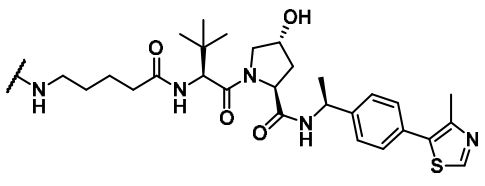



y

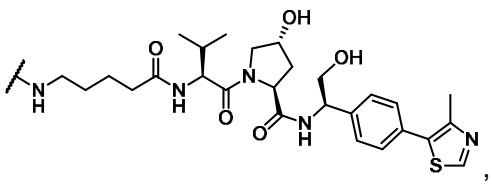



; en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de $-CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, $-CH_3$, y $-CH_2OH$; $R^{B17}$ se selecciona de metiltiazol y metilpirazol; o1 se selecciona de 0 y 1; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1 y 2; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

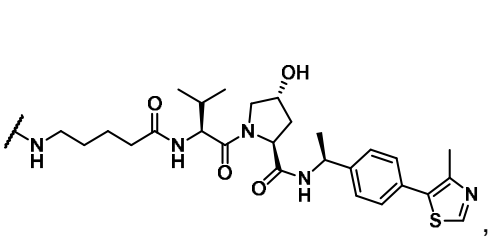
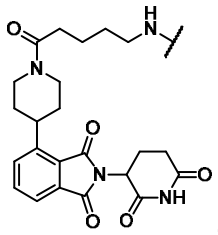
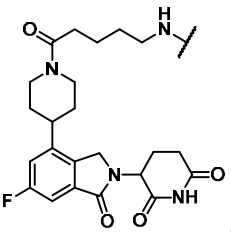
**[104]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG se selecciona de:



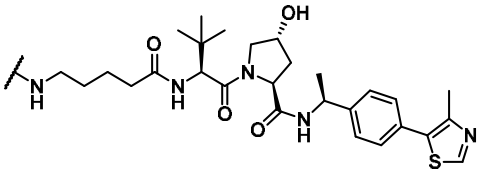

,

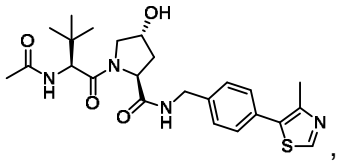


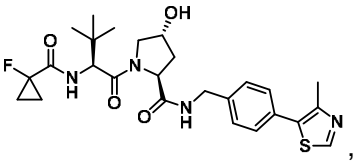
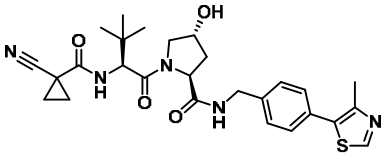
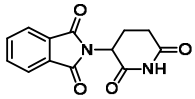
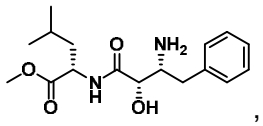

,

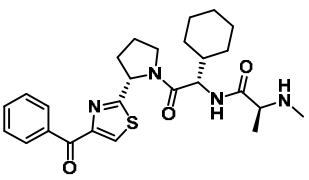
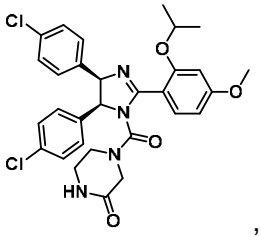
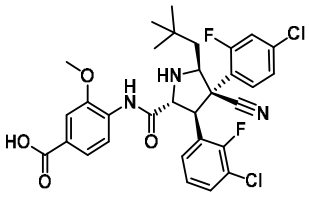
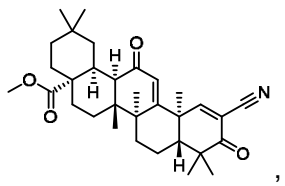
 ,  , y  .

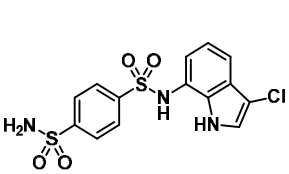
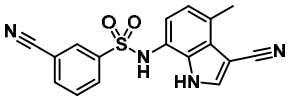
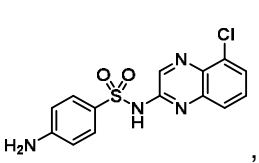
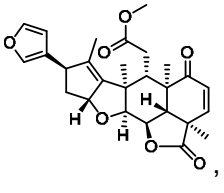
**[105]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG es

 .

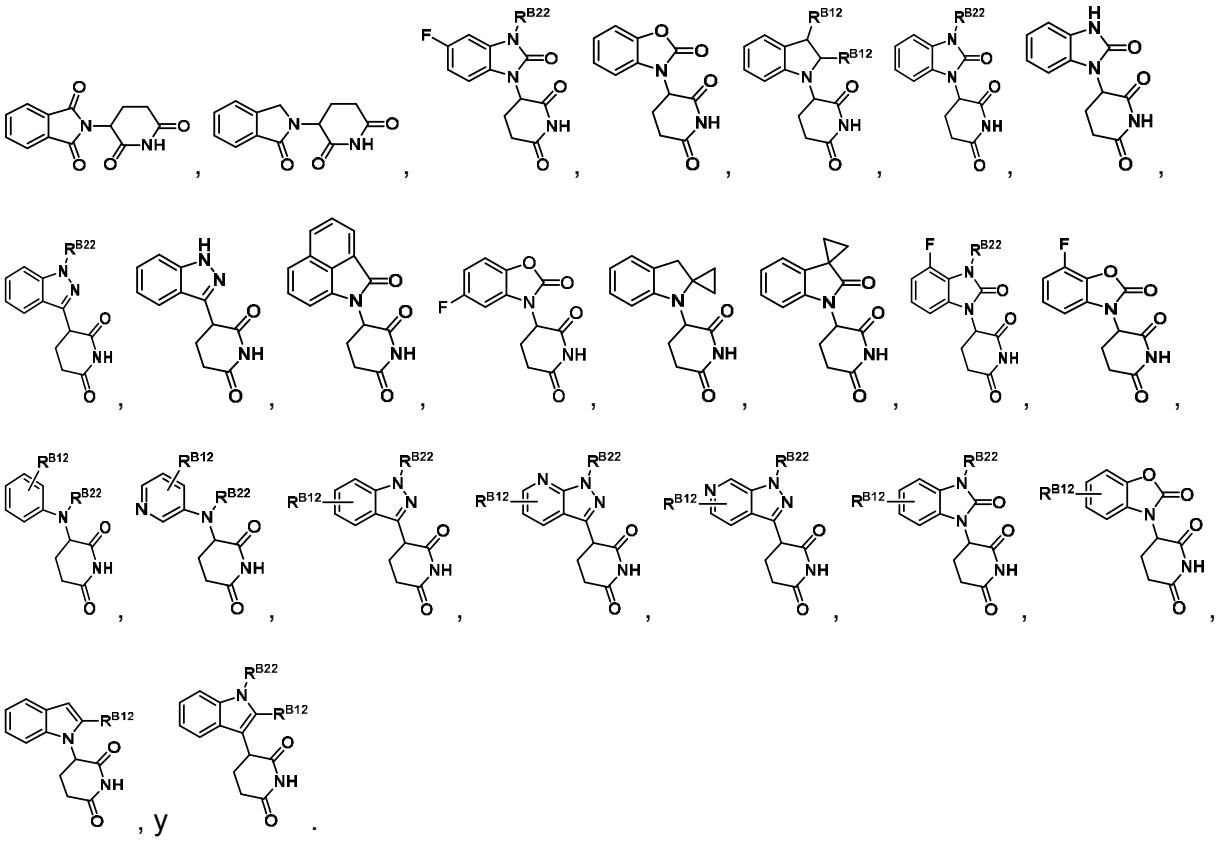
**[106]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A) y/o (A1)), o una sal o solvato de este, DG comprende una forma monovalente de un compuesto seleccionado de  ,

 ,  ,  ,  ,

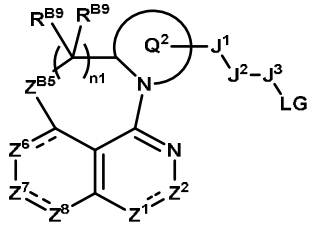
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

25



**[107]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (a0):



(a0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -$S(O)_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)$S(O)_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -$OS(O)_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -$S(O)_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$ y -OS(O)($NR^{B4b}$)$R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6

miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12

miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, -

$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

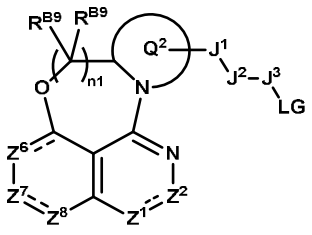
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[108]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (a):




(a),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de

3 a 12 miembros), y -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)O$R^{B12}$, -C(O)$R^{B12}$, -C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -$S(O)_2R^{B12}$, -S(O)(N$R^{B12}$)$R^{B12}$, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)($R^{B13}$), y -S(=O)(=N$R^{B12}$)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -O$R^{B12}$, -S$R^{B12}$, -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)O$R^{B12}$, -OC(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -N($R^{B12}$)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -N($R^{B12}$)C(O)O$R^{B12}$, -N($R^{B12}$)$S(O)_2R^{B12}$, -C(O)$R^{B12}$, -S(O)$R^{B12}$, -OC(O)$R^{B12}$, -C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -N($R^{B12}$)C(O)$R^{B12}$, -$S(O)_2R^{B12}$, -S(O)(N$R^{B12}$)$R^{B12}$, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)($R^{B13}$), y -S(=O)(=N$R^{B12}$)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo

$C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente

seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

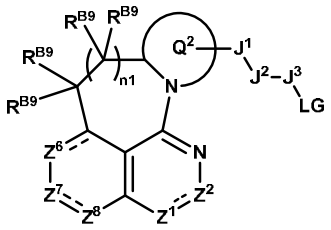
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[109]** En un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (a1):




(a1),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6

miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$C(O)OR^{B12}$, -$C(O)R^{B12}$, -$C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$S(O)_2R^{B12}$, -$S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, -$S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y -$S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B12}$, -$SR^{B12}$, -$N(R^{B12})(R^{B13})$, -$C(O)OR^{B12}$, -$OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, -$N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, -$C(O)R^{B12}$, -$S(O)R^{B12}$, -$OC(O)R^{B12}$, -$C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, -$S(O)_2R^{B12}$, -$S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, -$S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y -

$S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo

de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

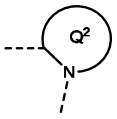
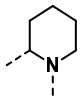
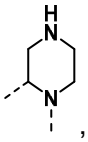
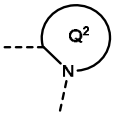
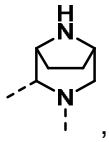
$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

**[110]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, LG es $-OS(O)_2R^{B4}$.

**[111]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, n1 es 1. En modalidades, n1 es 2. En modalidades, n1 es 3. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o

(a1)), o una sal o solvato de este, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este,  se selecciona de , ,  , y  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este,  es  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

**[112]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1)), o una sal o solvato de este, $Z^1$ es N, $Z^2$ es $C(R^{B2})$, $Z^6$ es $C(R^{B6})$, $Z^7$ es $C(R^{B7})$, y $Z^8$ es $C(R^{B8})$; $Z^1$ es N, $Z^2$ es $C(R^{B2})$, $Z^6$ es N, $Z^7$ es $C(R^{B7})$, y $Z^8$ es $C(R^{B8})$; $Z^1$ es N, $Z^2$ es $C(R^{B2})$, $Z^6$ es $C(R^{B6})_2$, $Z^7$ es $N(R^{B7b})$, y $Z^8$ es $C(R^{B8})_2$; o $Z^1$ es $N(R^{B1b})$, $Z^2$ es C(O), $Z^6$ es $C(R^{B6})$, $Z^7$ es $C(R^{B7})$, y $Z^8$ es N. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo compuesto de la Fórmula (a)), o una sal o solvato de este, $Z^1$ es N, $Z^2$ es $C(R^{B2})$, $Z^6$ es $C(R^{B6})$, $Z^7$ es $C(R^{B7})$, y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (a)), o una sal o solvato de este, $Z^1$ es N, $Z^2$ es $C(R^{B2})$, $Z^6$ es N, $Z^7$ es $C(R^{B7})$, y $Z^8$ es $C(R^{B8})$.

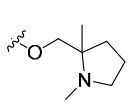
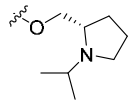
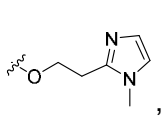
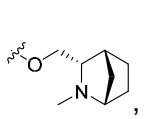
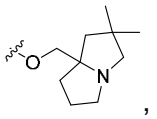
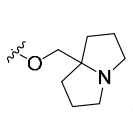
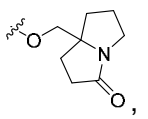
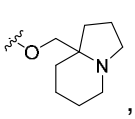
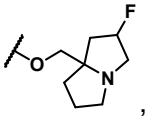
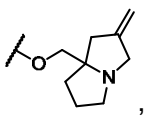
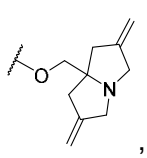
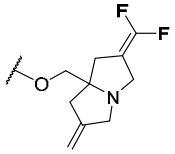
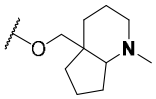
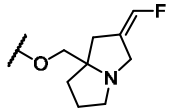
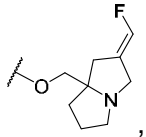
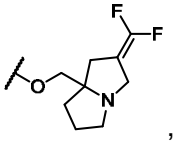
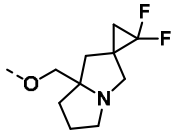
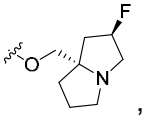
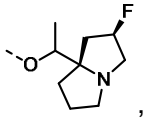
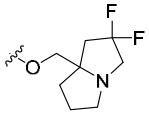
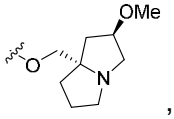
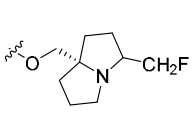
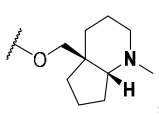
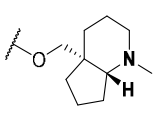
**[113]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2),

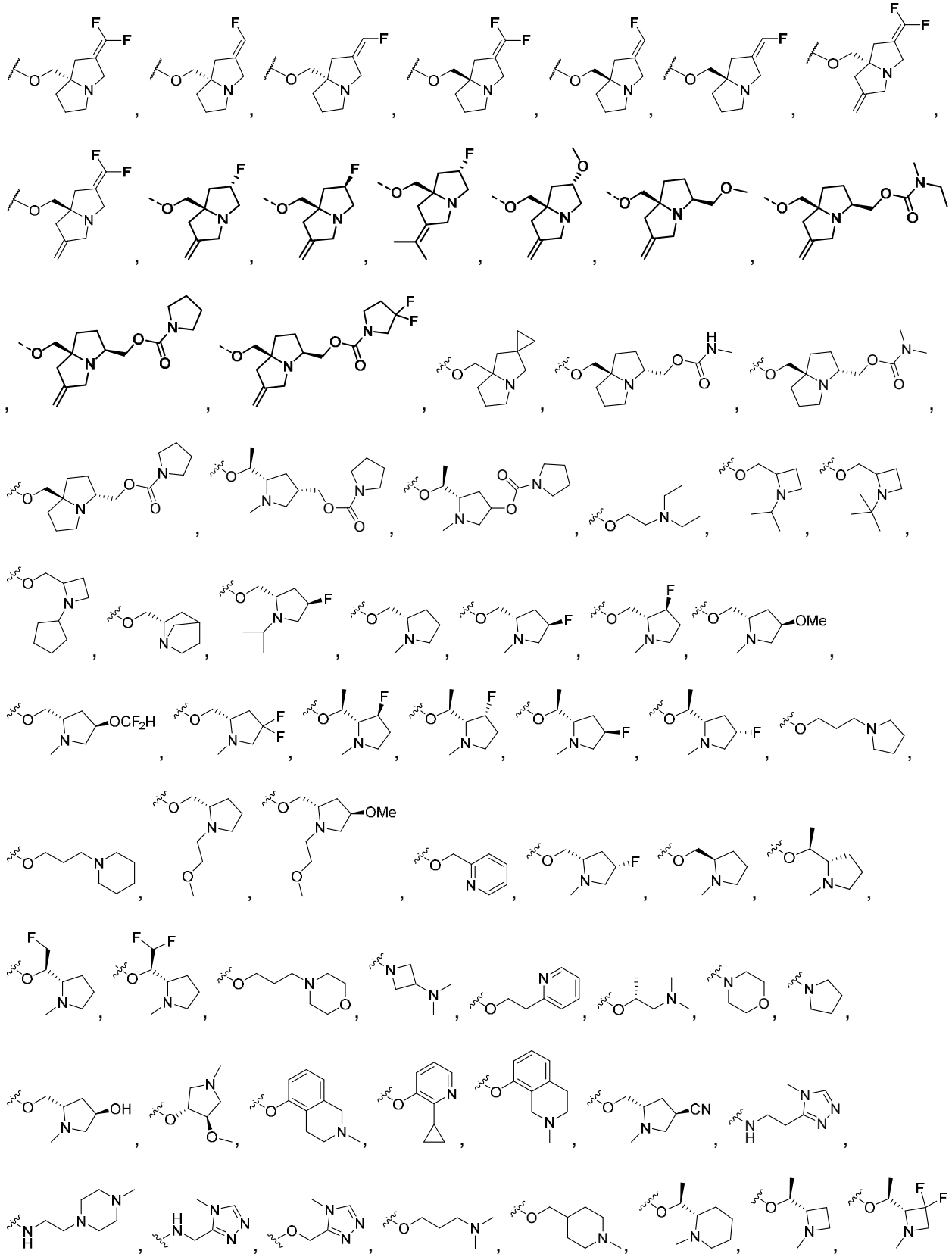
(a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, y -C(O)-, en donde el alquileno $C_{1-6}$ y el heteroalquileno de 2 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -C(O)-. En modalidades, $J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^2$ es un enlace. En modalidades, $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros. En modalidades, $J^3$ se selecciona de -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y –(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

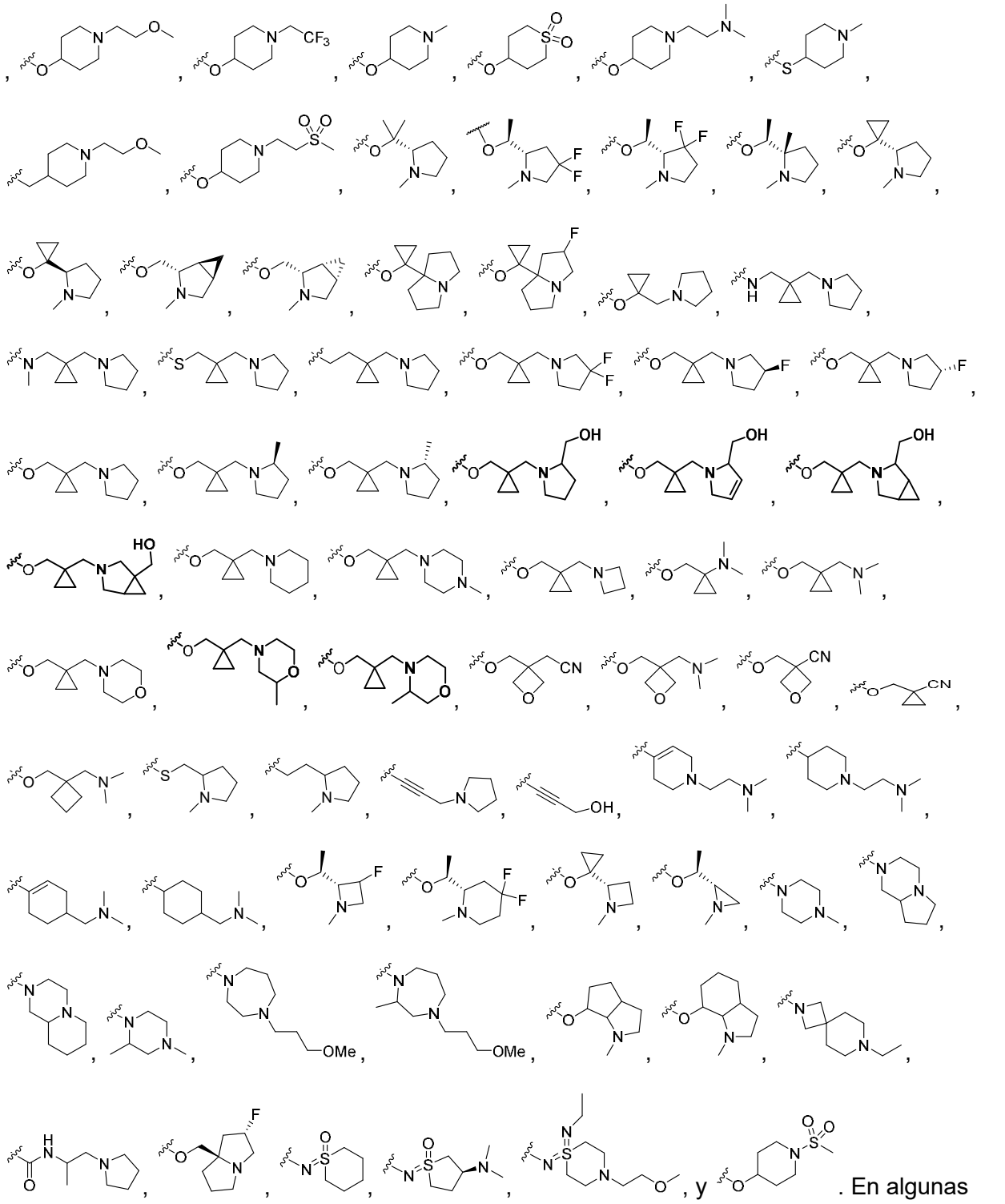
**[114]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; y $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; y $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales se

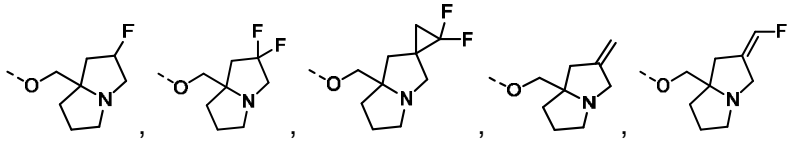
sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$; y $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$.

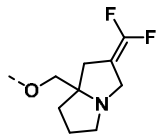
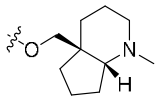
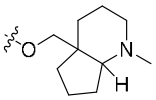
**[115]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ se selecciona de

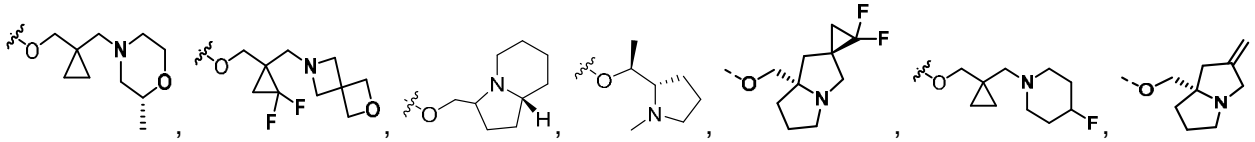

























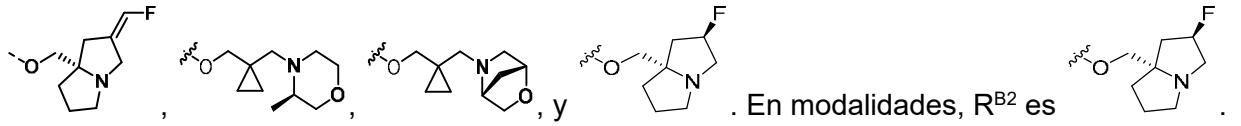


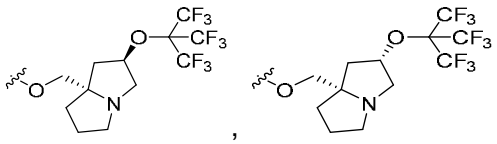


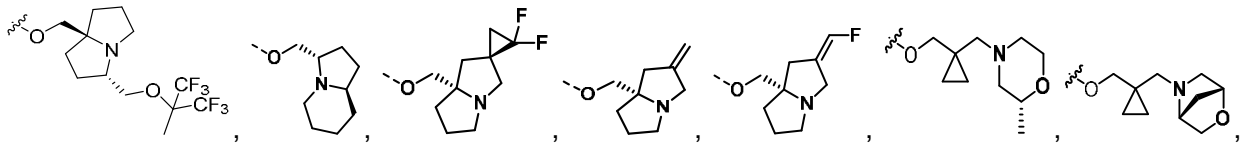
modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de 

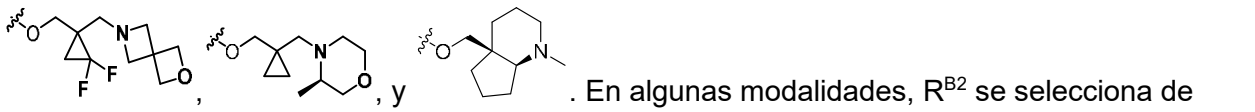
 ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de

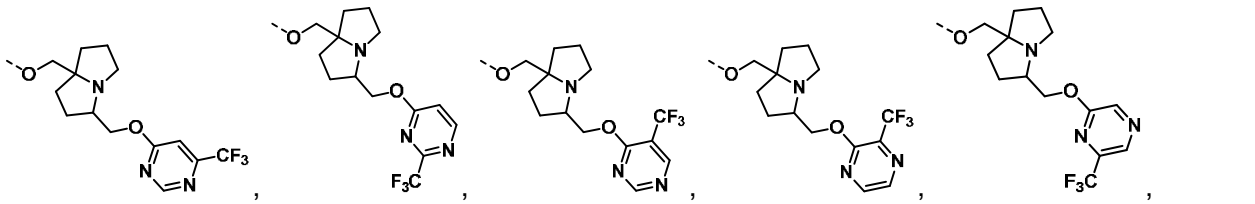


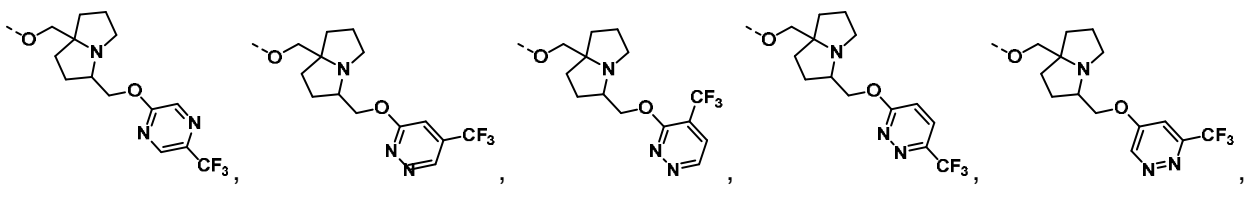
 , y . En modalidades, $R^{B2}$ es .

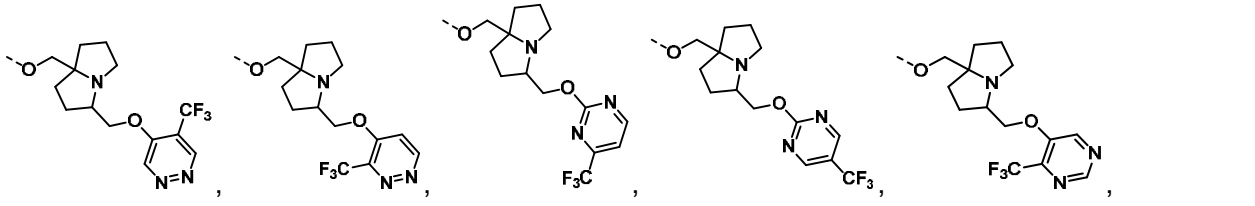
En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,

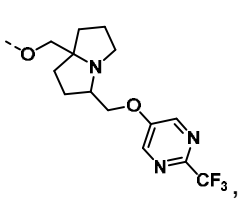
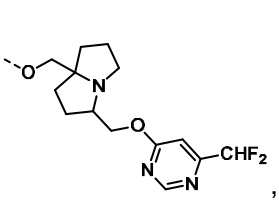
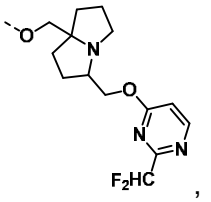
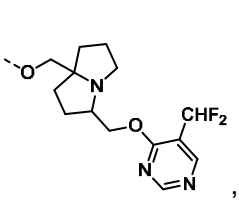
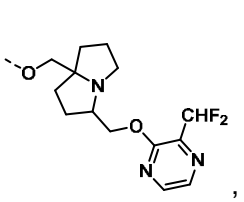
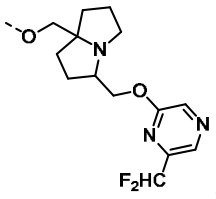
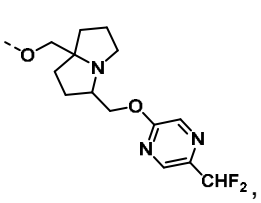
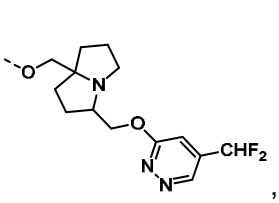
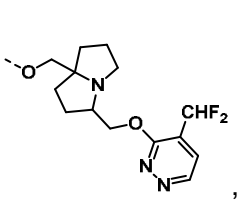
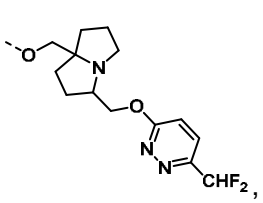
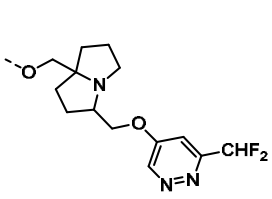
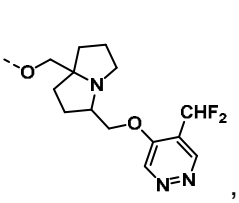
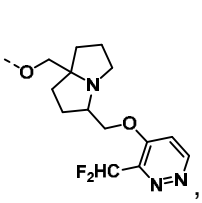
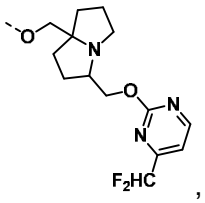
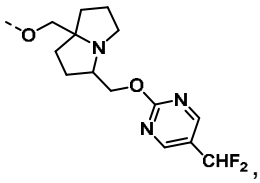
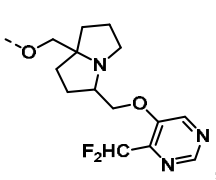
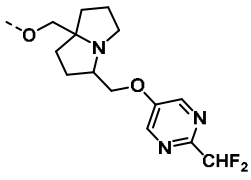
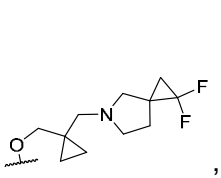
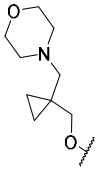
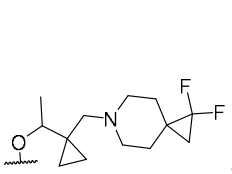
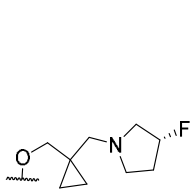
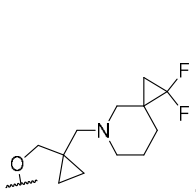
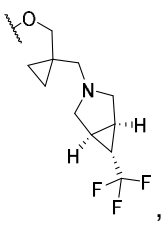
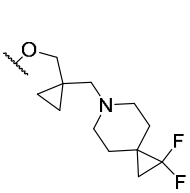
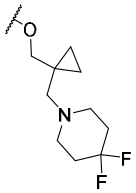
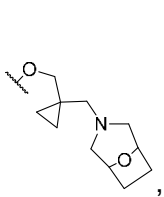


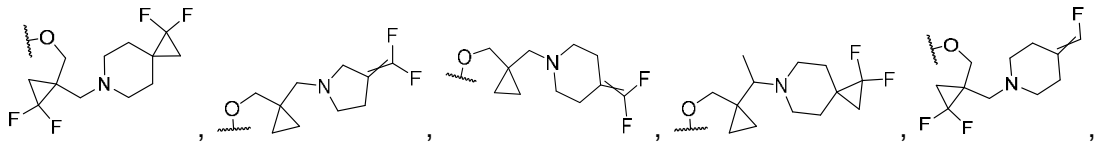
 , y . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de

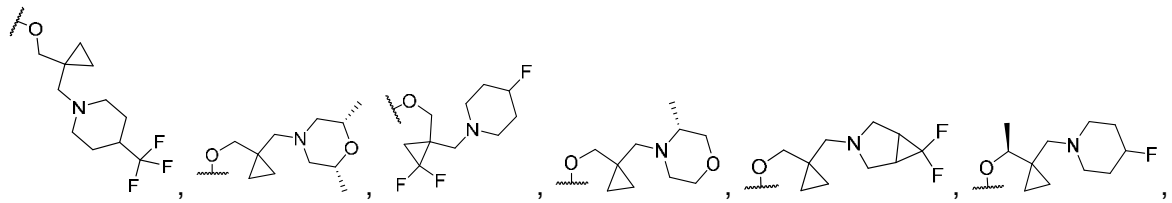


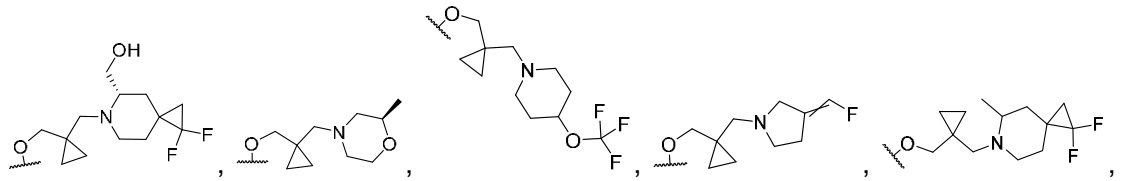


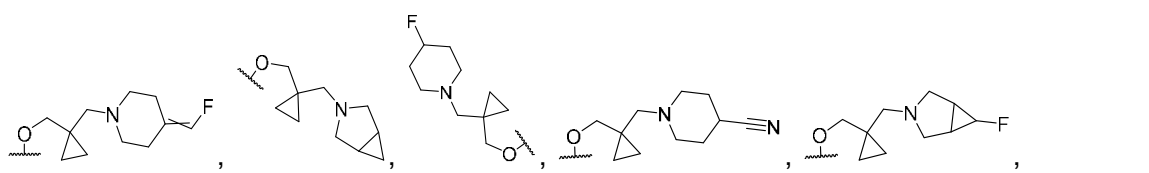


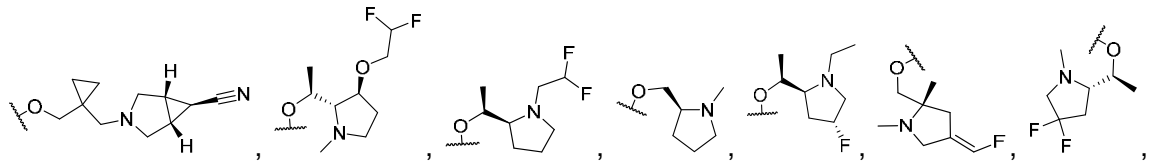
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y .En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

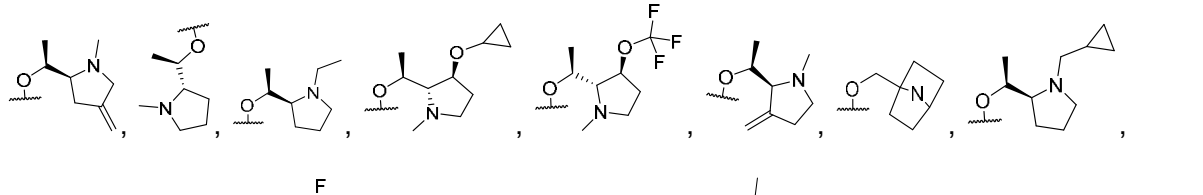


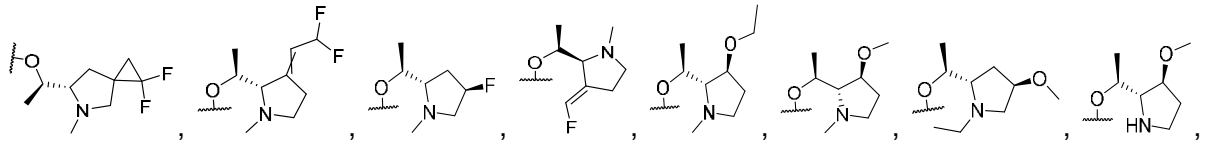


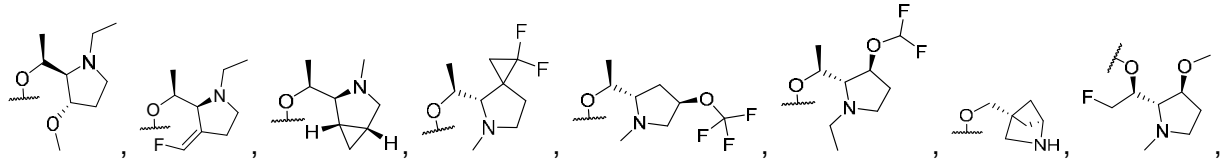


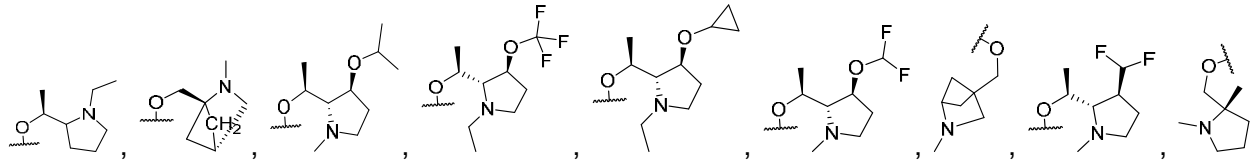


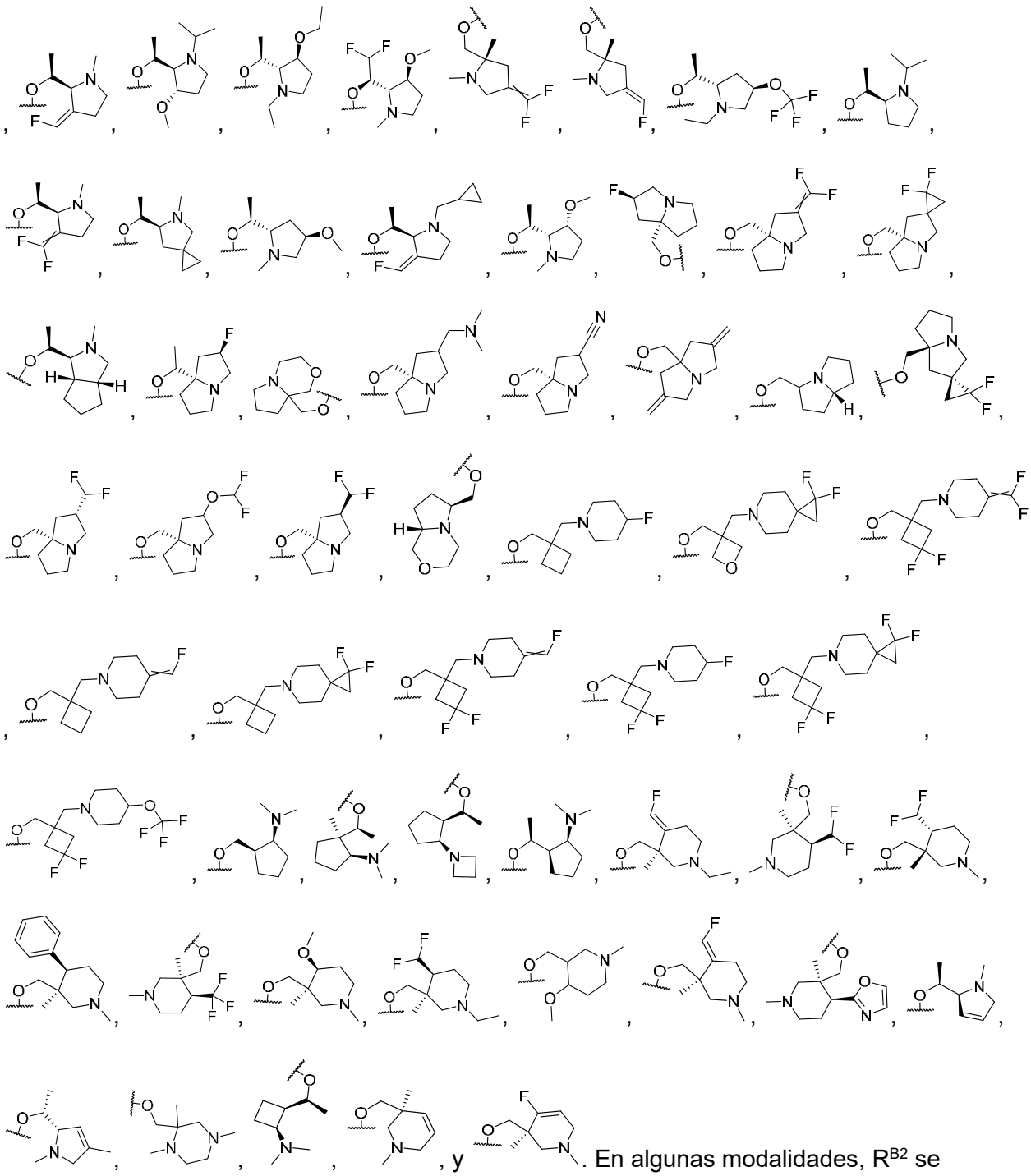




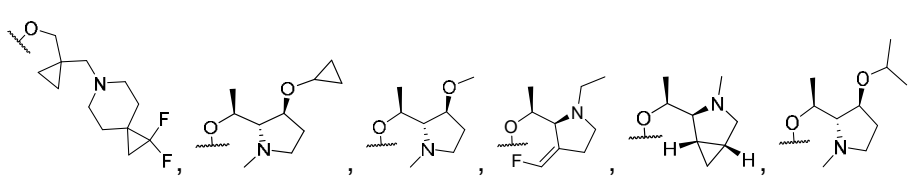


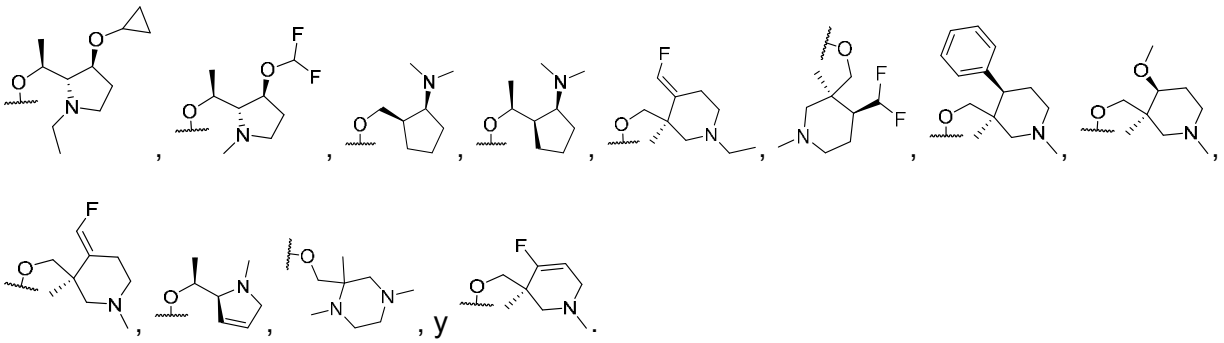




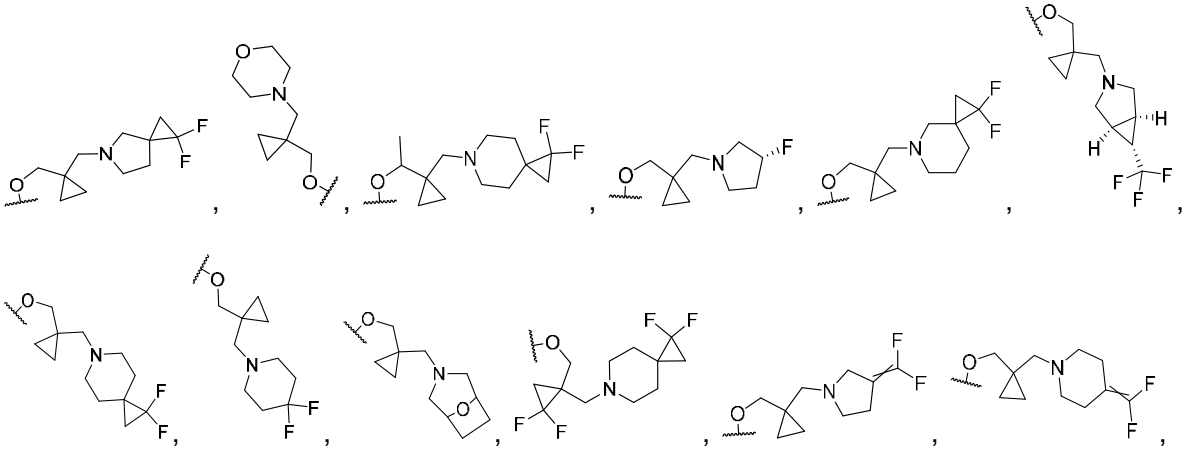


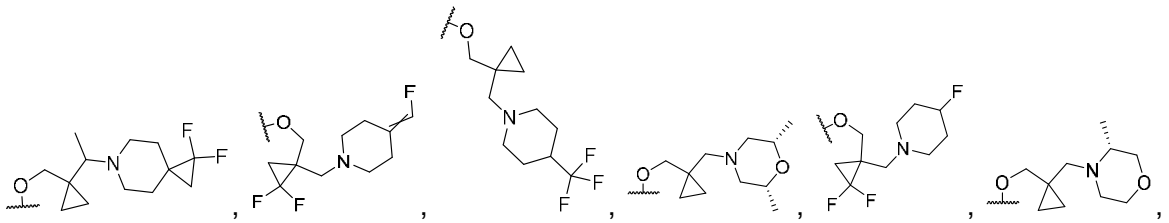
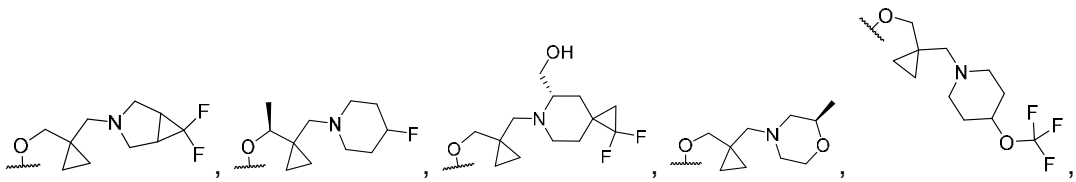
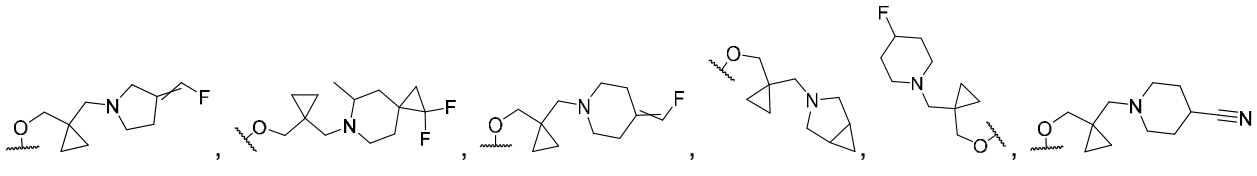
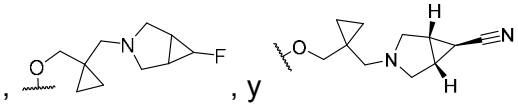
, y . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de

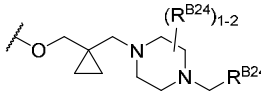
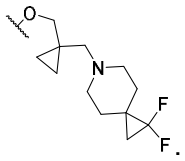


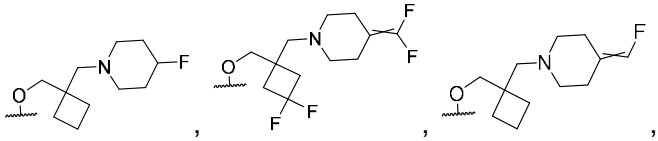


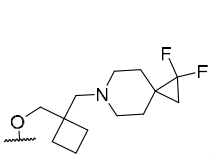
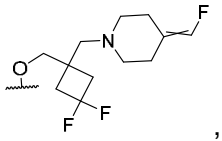
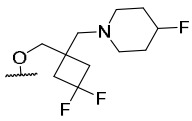
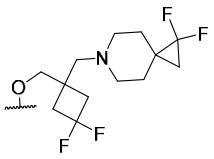
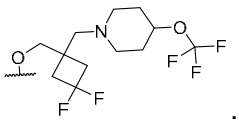
**[116]** En modalidades, $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(carbociclo $C_{3-4}$)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{B20}$; y $R^{B20}$ es como se describe en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, $R^{B2}$ es -O-$CH_2$-(ciclopropil)-$CH_2$-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $=C(R^{B21})_2$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$ y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH y -$NH_2$; y $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de

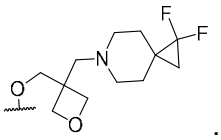


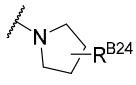





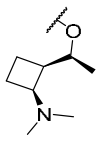
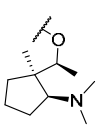
**[117]** En modalidades, $R^{B2}$ es  ; y $R^{B24}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, alcoxi $C_{1-3}$ y haloalcoxi $C_{1-3}$. En modalidades, $R^{B2}$ es  .

**[118]** En modalidades, $R^{B2}$ es -O-$CH_2$-(ciclobutil)-$CH_2$-(heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $=C(R^{B21})_2$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$ y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH y $-NH_2$; y $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de 

 ,  ,  ,  , y  .

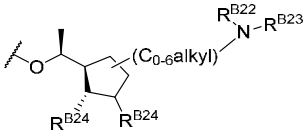
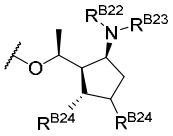
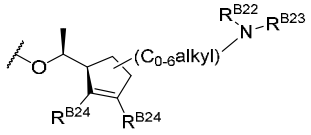
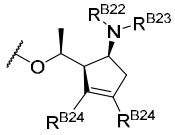
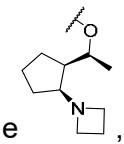
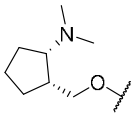
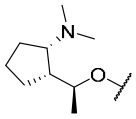
**[119]** En modalidades, $R^{B2}$ es -O-$CH_2$-(heterociclo de 3 a 4 miembros)-$CH_2$-(heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, =C($R^{B21}$)$_2$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$ y alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH y -$NH_2$; y $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno. En modalidades, $R^{B2}$ es  .

**[120]** En modalidades, $R^{B2}$ es -(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{B20}$; y $R^{B20}$ es como se describe en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, $R^{B2}$ es  ; y $R^{B24}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -$NH_2$, alcoxi $C_{1-3}$ y haloalcoxi $C_{1-3}$.

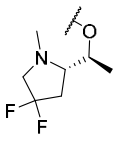
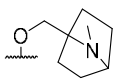
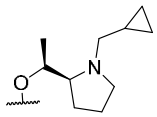
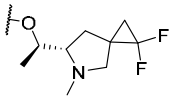
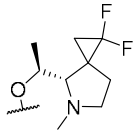
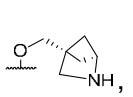
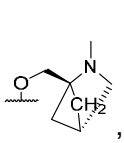
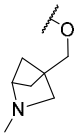
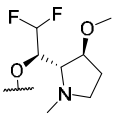
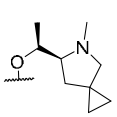
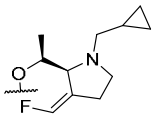
**[121]** En modalidades, $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(carbociclo $C_{4-6}$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{B20}$; y $R^{B20}$ es como se describe en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estos. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  .

**[122]** En modalidades, $R^{B2}$ es -O-$CH_2$-(carbociclo $C_5$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$,

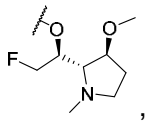
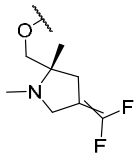
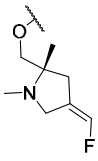
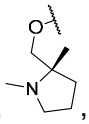
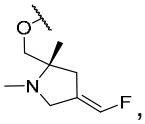
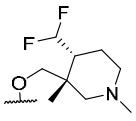
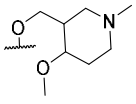
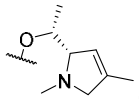
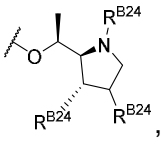
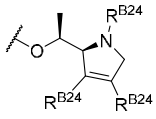
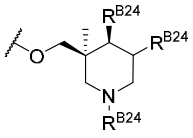
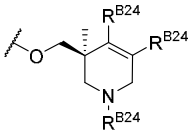
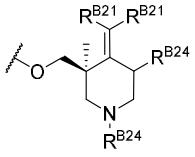
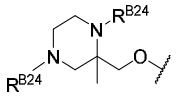
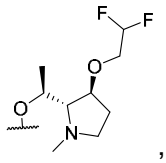
alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, y $=C(R^{B21})_2$; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, y $-N(R^{B22})(R^{B23})$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

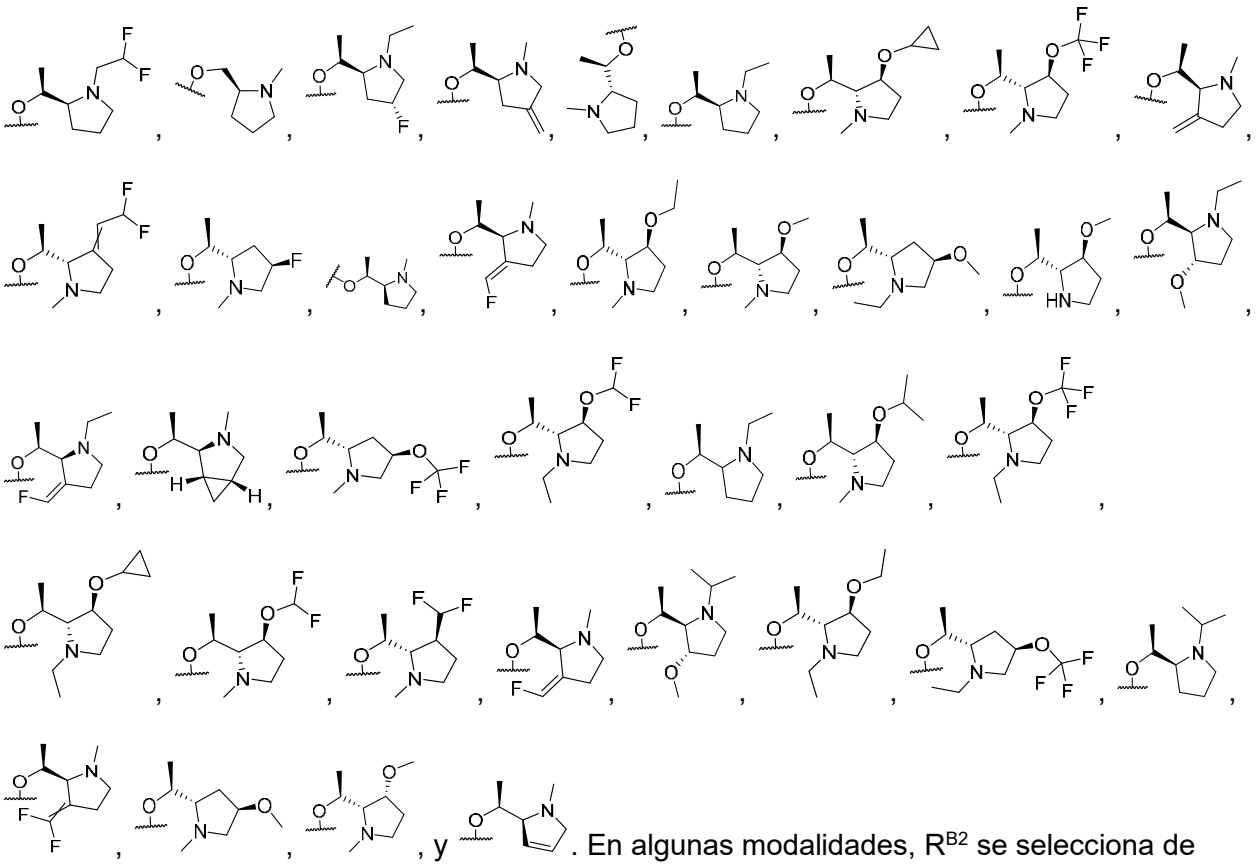
En modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  ; $R^{B24}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, y haloalcoxi $C_{1-3}$; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  .

**[123]** En modalidades, $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

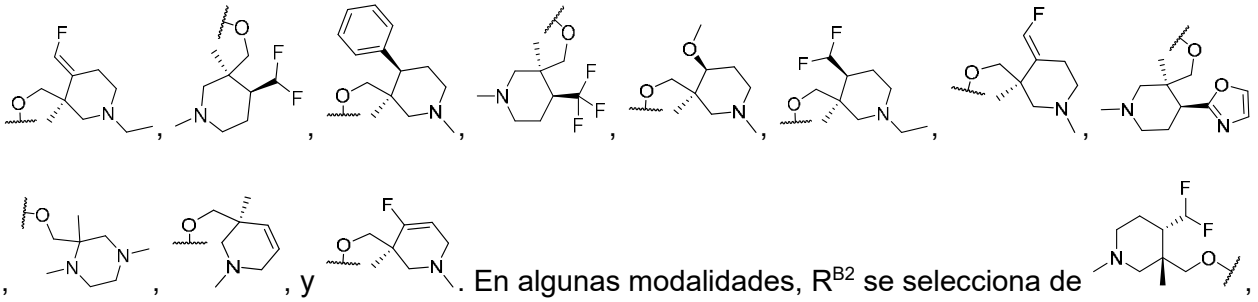
independientemente de $R^{B20}$; y $R^{B20}$ es como se describe en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, y $=C(R^{B21})_2$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, y $-N(R^{B22})(R^{B23})$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

**[124]** En modalidades, $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $=C(R^{B21})_2$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

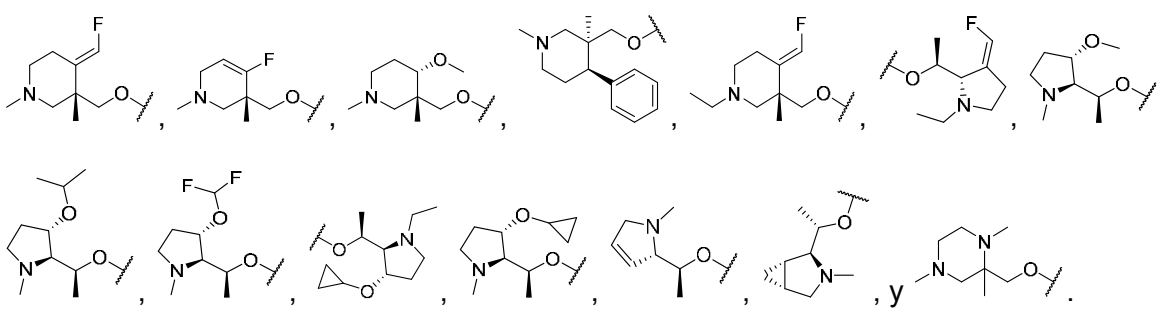
de halógeno, -OH, y -$NH_2$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B24}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -$OR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, $=C(R^{B21})_2$, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, fenilo, y heteroarilo de 5 miembros; o dos $R^{B24}$ se unen para formar un carbociclo $C_{3-6}$ o heterociclo de 3 a 5 miembros; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros. En modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,



, y . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de

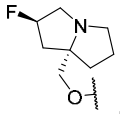
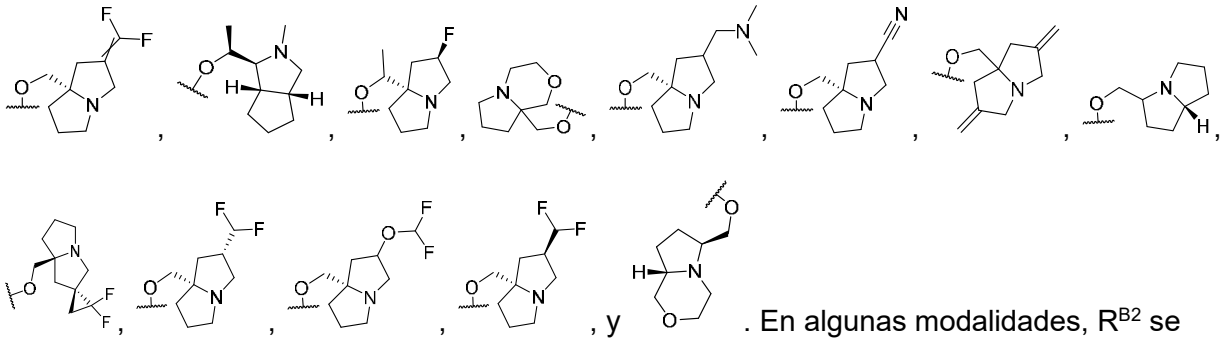
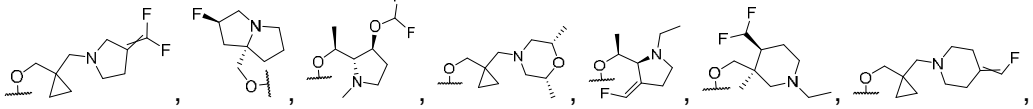
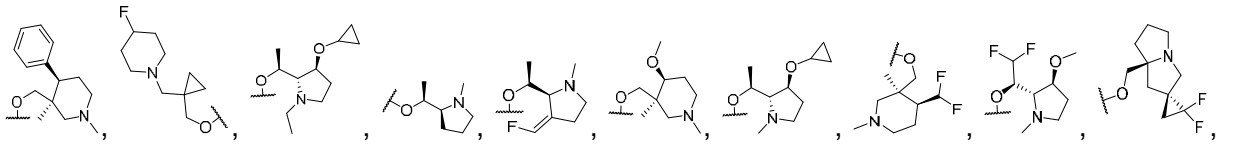
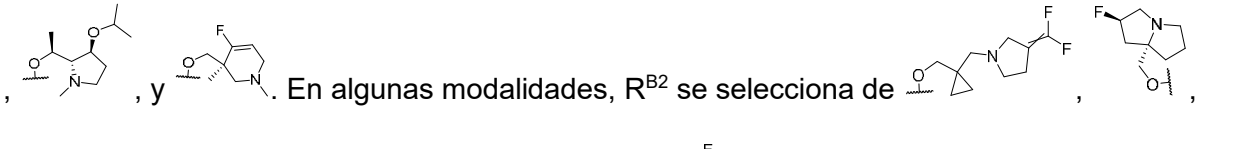
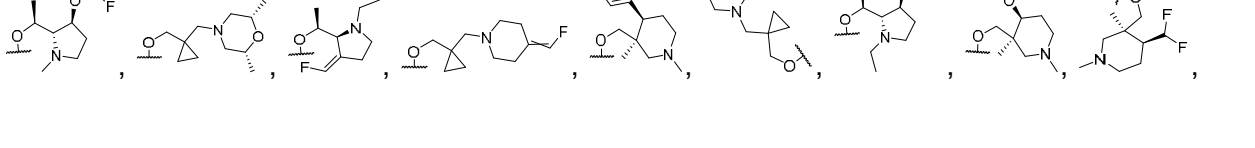
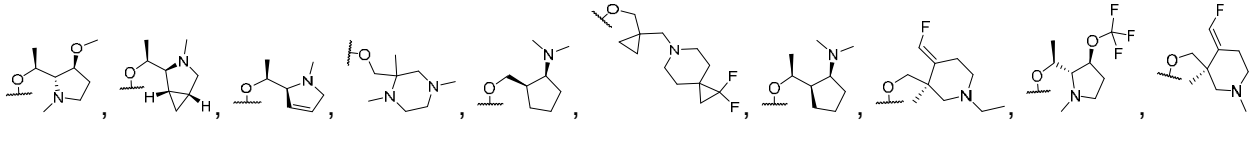


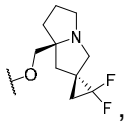
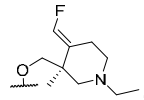
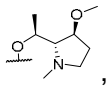
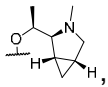
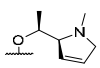
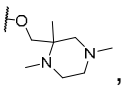
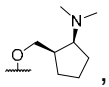
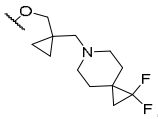
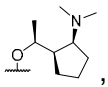
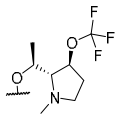
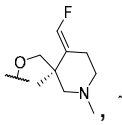
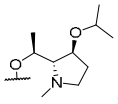
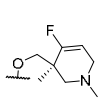
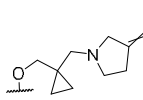
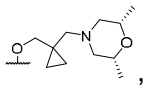
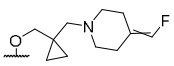
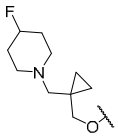
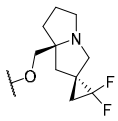
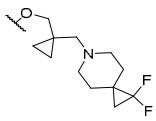
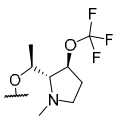
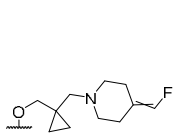
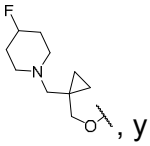
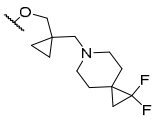
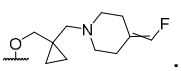
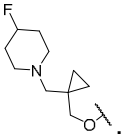
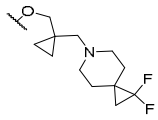
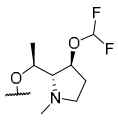
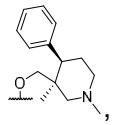
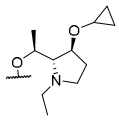
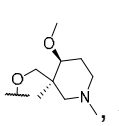
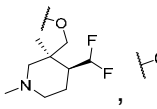
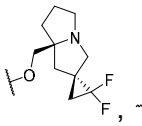
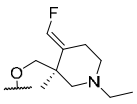
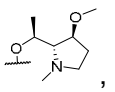
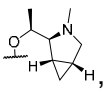
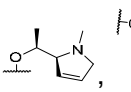
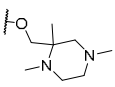
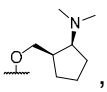
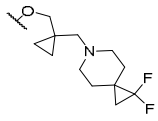
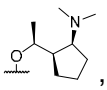
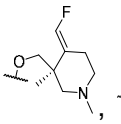
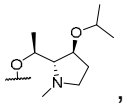
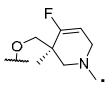
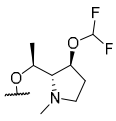
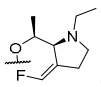
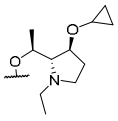
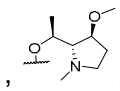
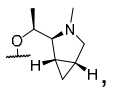
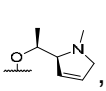
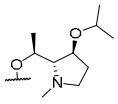
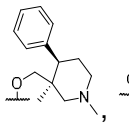
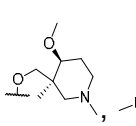
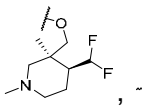
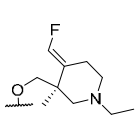
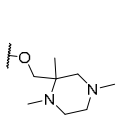
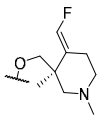
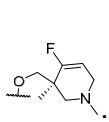
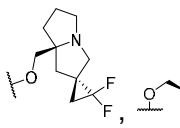
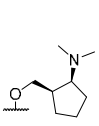
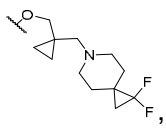
, y . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de ,

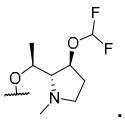
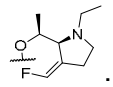
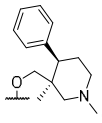
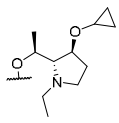
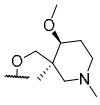
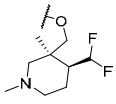
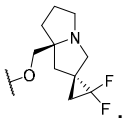
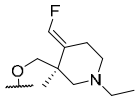
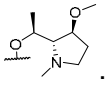
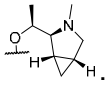
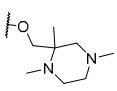
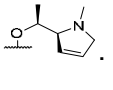
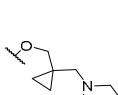
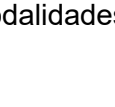


, y .

**[125]** En modalidades, $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 8 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $=C(R^{B21})_2$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, fenilo, heteroarilo de 5

miembros, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, and -N($R^{B22}$)($R^{B23}$); $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de , .

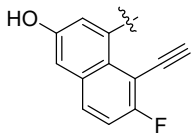
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  . En modalidades, $R^{B2}$ es  . En modalidades, $R^{B2}$ es  . En modalidades, $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  . En

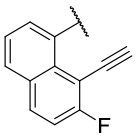
algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de .

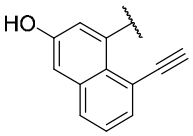
**[126]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo,

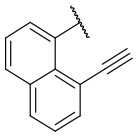
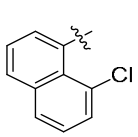
compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$. En modalidades, $R^{B6}$ es halógeno.

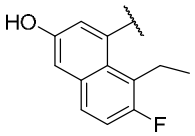
**[127]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$ y cicloalquilo $C_{3-6}$. En modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CF_3$, $-C\equiv CH$, -OH, $-NH_2$ y -ciclopropilo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de

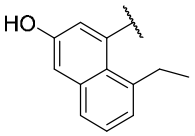


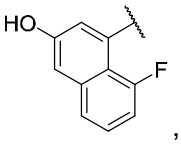
,


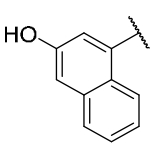
,


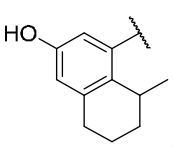
,

,


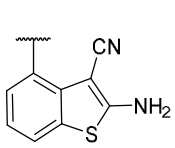
,


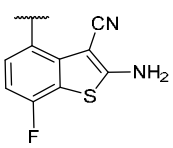
,


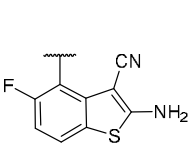
,


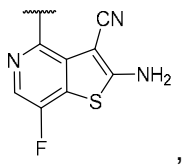
,


,


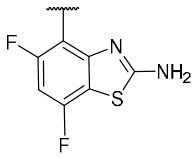
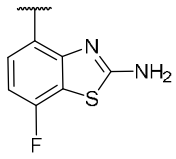
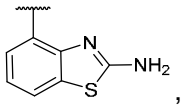
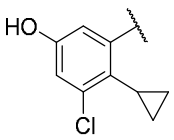
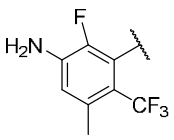
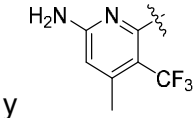
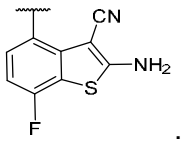
,


,


,


,


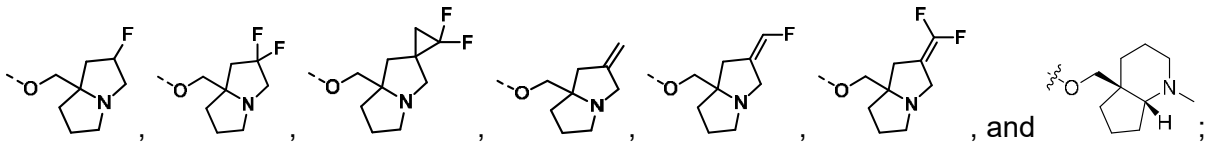
,

 ,  ,  ,  ,  , y  . En modalidades, $R^{B7}$ es  .

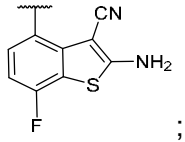
**[128]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En modalidades, $R^{B8}$ es halógeno.

**[129]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $R^{B6}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es halógeno.

**[130]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato de este, $R^{B2}$ se selecciona de

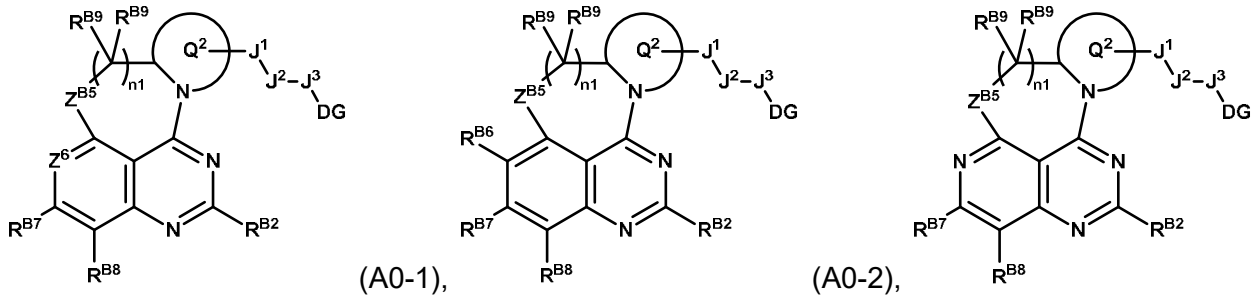



, and ;




$R^{B6}$ es halógeno; $R^{B7}$ es ; y $R^{B8}$ es halógeno.

**[131]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (A0-1), (A0-2), o (A0-3):

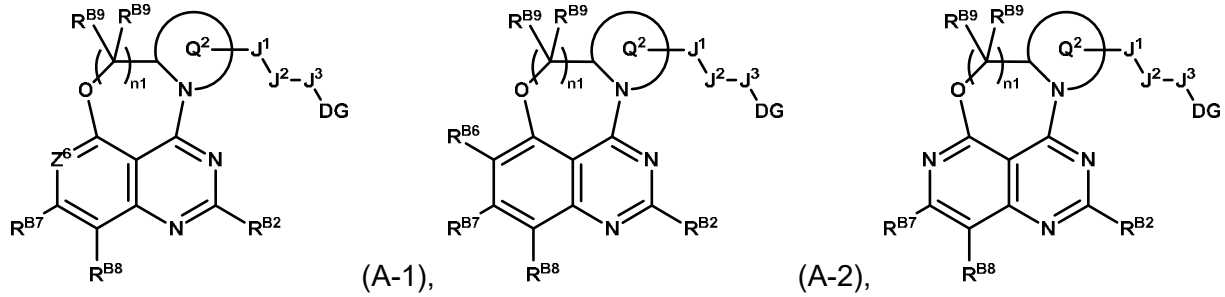



(A0-1), (A0-2),

(A0-3),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (A0), o cualquier modalidad de estas.

**[132]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (A-1), (A-2), o (A-3):



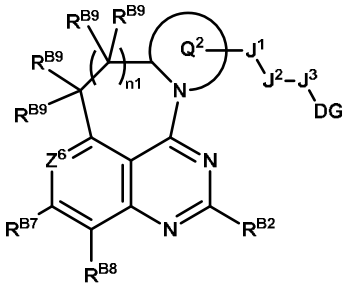
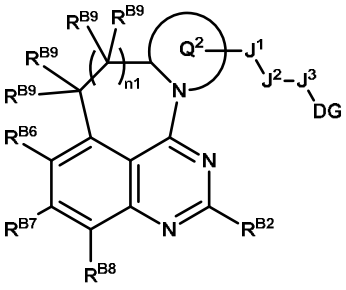
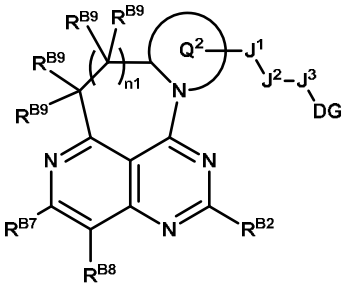

(A-1), (A-2),

(A-3),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (A), o cualquier modalidad de estas.

**[133]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula

(A1-1), (A1-2), o (A1-3):


(A1-1),

(A1-2),

(A1-3),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (A1), o cualquier modalidad de estas.

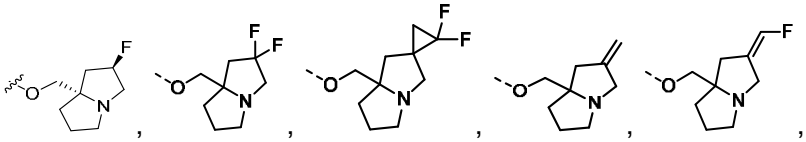
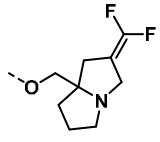
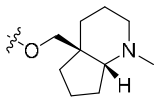
**[134]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A-1), (A-2), (A-3), (A1-1), (A1-2) o (A1-3), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)- y alquileno $C_{1-6}$, en donde el alquileno $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  y  ;

$R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-6}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3; y

DG es como se describe para un compuesto de Fórmula (A).

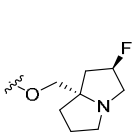
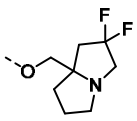
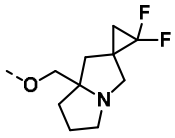
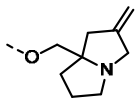
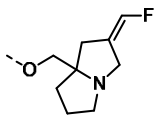
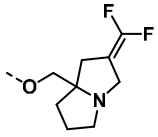
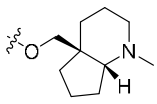
**[135]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A-1), (A-2), (A-3), (A1-1), (A1-2) o (A1-3), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, $-N(R^{B12})C(O)-$, y $-C(O)-$;

$J^2$ es un enlace;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-6}$;

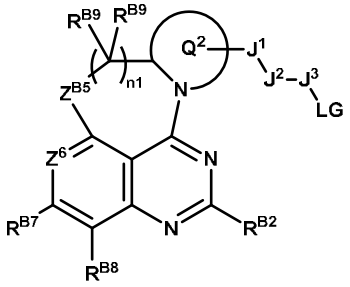
$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

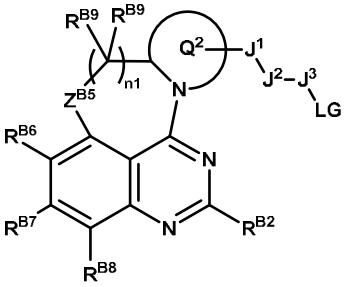
n1 se selecciona de 1, 2 y 3; y

DG es como se describe para un compuesto de Fórmula (A).

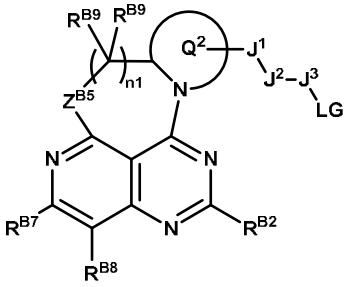
**[136]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (a0-1), (a0-2), o (a0-3):



(a0-1),



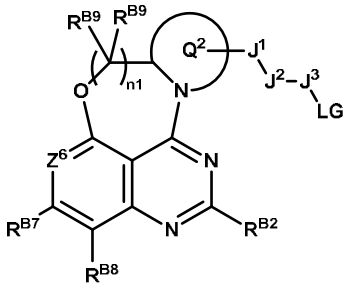
(a0-2),



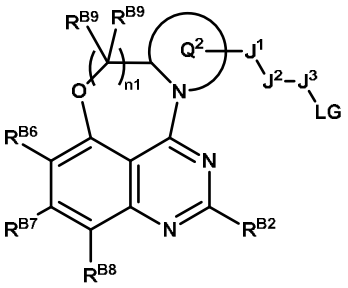
(a0-3),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (a0), o cualquier modalidad de estas.

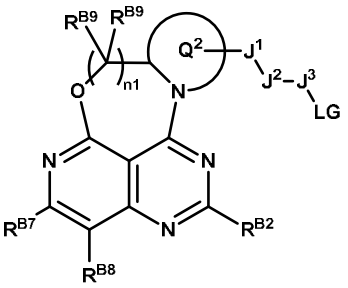
**[137]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (a-1), (a-2), o (a-3):



(a-1),



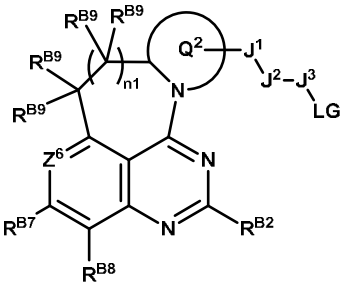
(a-2),



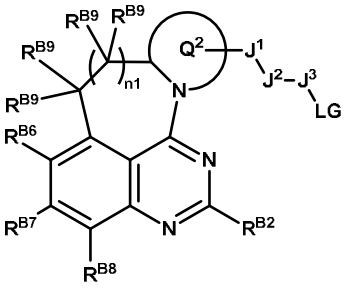
(a-3),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (a), o cualquier modalidad de estas.

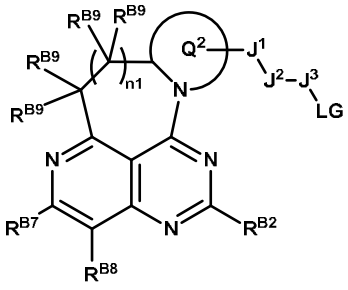
**[138]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (a1-1), (a1-2), o (a1-3):




(a1-1),




(a1-2),




(a1-3),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (a1), o cualquier modalidad de estas.

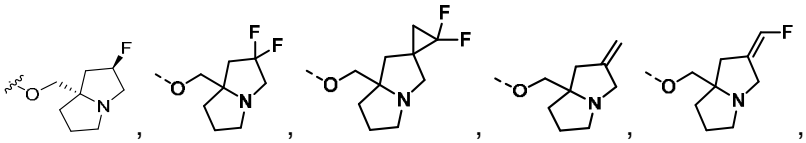
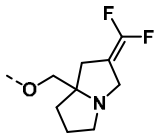
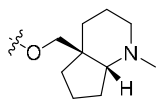
**[139]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a-1), (a-2), (a-3), (a1-1), (a1-2), o (a1-3), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)- y alquileno $C_{1-6}$, en donde el alquileno $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  ;

$R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo

y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-6}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3; y

LG es como se describe para un compuesto de Fórmula (a).

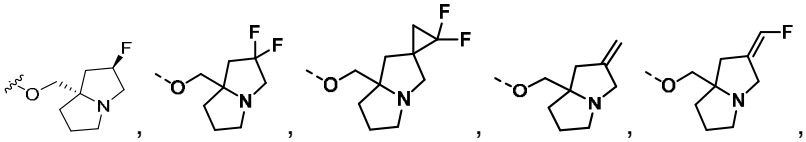
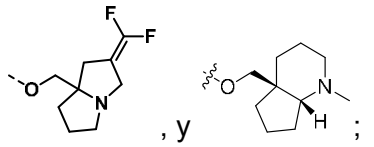
**[140]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a-1), (a-2), (a-3), (a1-1), (a1-2), o (a1-3), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, $-N(R^{B12})C(O)-$, y $-C(O)-$;

$J^2$ es un enlace;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y ;

$R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-6}$;

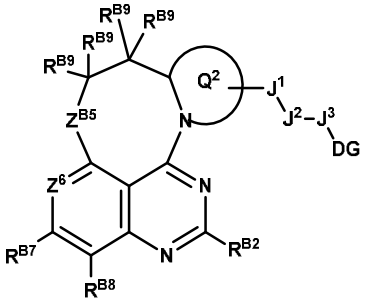
$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

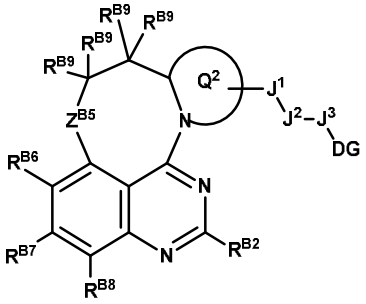
n1 se selecciona de 1, 2 y 3; y

LG es como se describe para un compuesto de Fórmula (a).

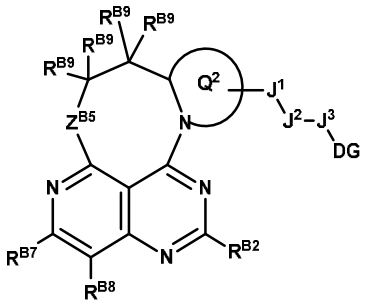
**[141]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (A0-4), (A0-5), o (A0-6):



(A0-4),



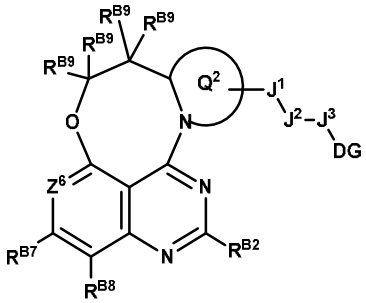
(A0-5),



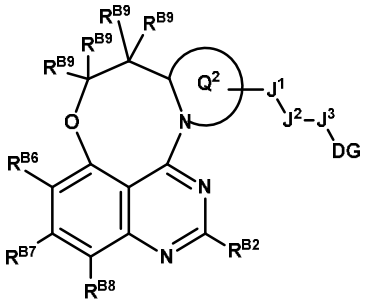
(A0-6),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (A0), o cualquier modalidad de estas.

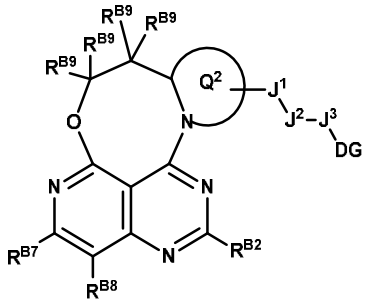
**[142]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (A-4), (A-5), o (A-6):



(A-4),



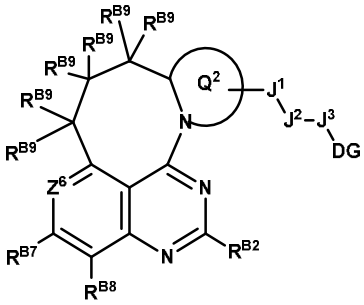
(A-5),



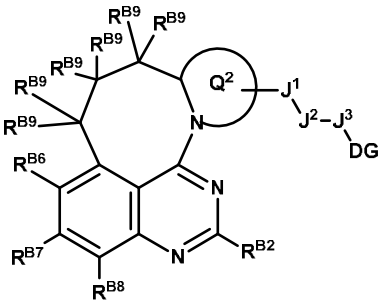
(A-6),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (A), o cualquier modalidad de estas.

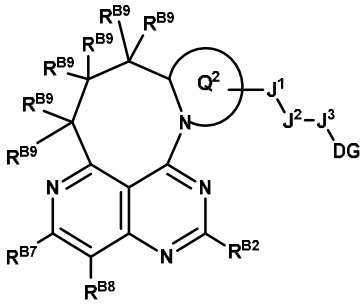
**[143]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (A1-4), (A1-5), o (A1-6):



(A1-4),



(A1-5),



(A1-6),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (A1), o cualquier modalidad de estas.

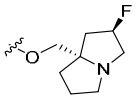
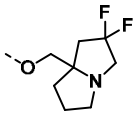
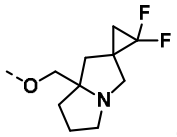
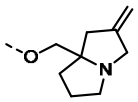
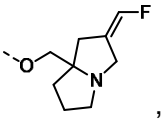
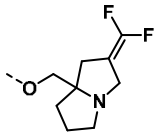
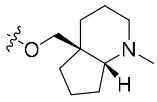
**[144]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A-4), (A-5), (A-6), (A1-4), (A1-5), o (A1-6), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)- y alquileno $C_{1-6}$, en donde el alquileno $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -O$R^{B22}$, -N($R^{B22}$)($R^{B23}$), y cicloalquilo $C_{3-6}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3; y

DG es como se describe para un compuesto de Fórmula (A).

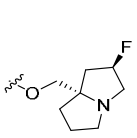
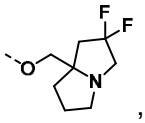
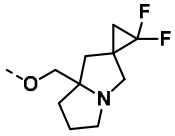
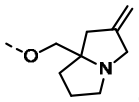
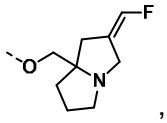
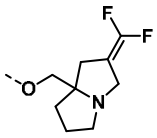
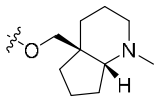
**[145]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A-4), (A-5), (A-6), (A1-4), (A1-5), o (A1-6), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:

B se selecciona de un heterociclo monocíclico de 4 a 8 miembros y un heterociclo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros, cada uno de los cuales (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, -N($R^{B12}$)C(O)-, y -C(O)-;

$J^2$ es un enlace;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -$OR^{B22}$, -N($R^{B22}$)($R^{B23}$), y cicloalquilo $C_{3-6}$;

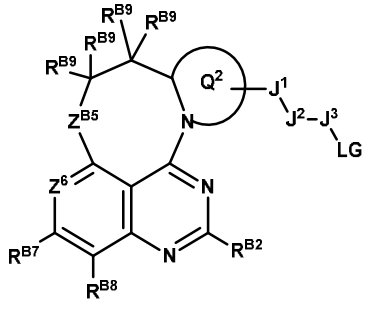
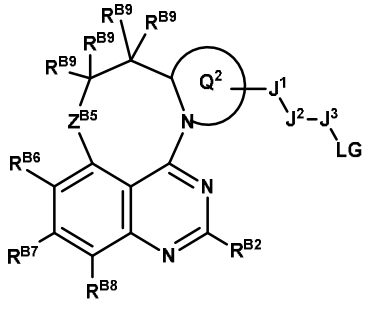
$R^{B8}$ es halógeno;

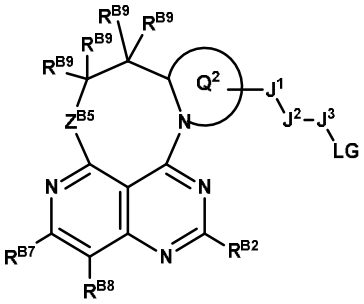
$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3; y

DG es como se describe para un compuesto de Fórmula (A).

**[146]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (a0-4), (a0-5), o (a0-6):

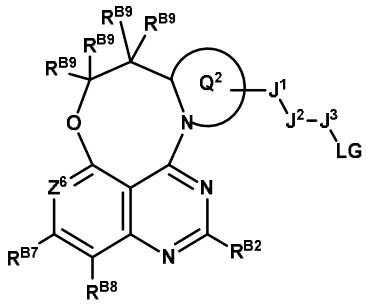

(a0-4),

(a0-5),



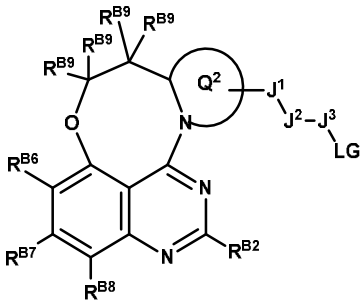
(a0-6),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (a0), o cualquier modalidad de estas.

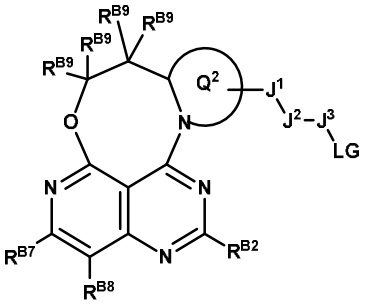
**[147]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (a-4), (a-5), o (a-6):



(a-4),



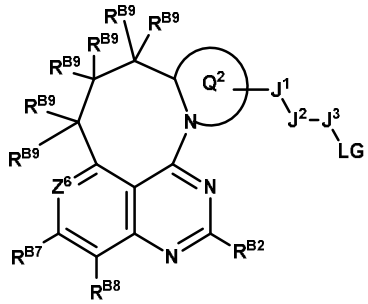
(a-5),



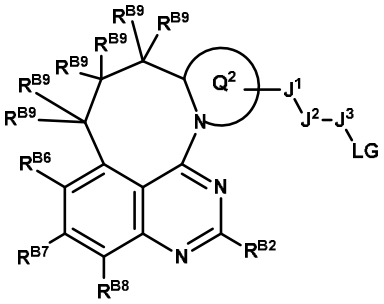
(a-6),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (a), o cualquier modalidad de estas.

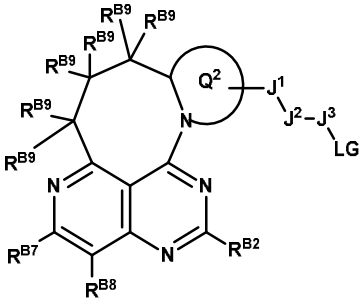
**[148]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (a1-4), (a1-5), o (a1-6):



(a1-4),



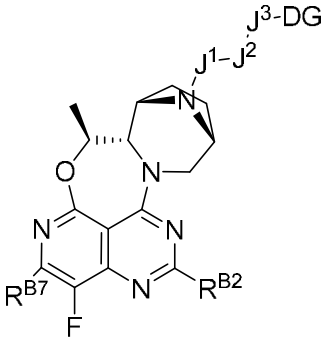
(a1-5),



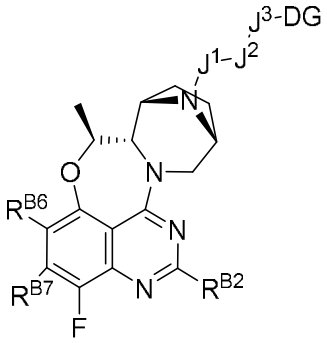
(a1-6),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde todas las variables anteriores son como se describió para la Fórmula (a1), o cualquier modalidad de estas.

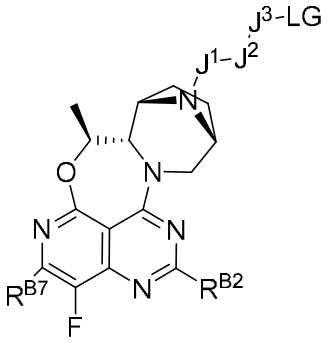
**[149]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a-1), (a-2), o (a-3), el compuesto tiene la fórmula

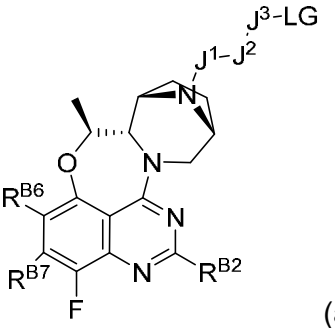


(A-7),



(A-8),





(a-7), o

(a-8); en donde todas las variables de las fórmulas anteriores

son como se describen en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estas. En algunas modalidades, el compuesto tiene fórmula (A-7). En algunas modalidades, el compuesto tiene fórmula (a-7). En algunas modalidades, el compuesto tiene fórmula (A-8). En algunas modalidades, el compuesto tiene fórmula (a-8).

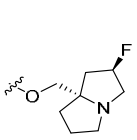
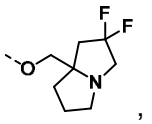
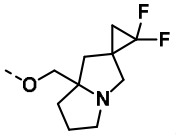
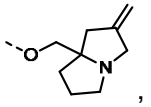
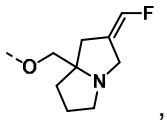
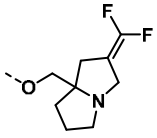
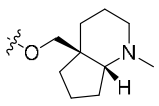
**[150]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a-4), (a-5), (a-6), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)- y alquileno $C_{1-6}$, en donde el alquileno $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -$OR^{B22}$, -N($R^{B22}$)($R^{B23}$), y cicloalquilo $C_{3-6}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3; y

LG como se describe para un compuesto de Fórmula (a).

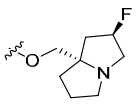
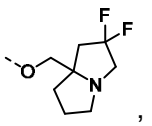
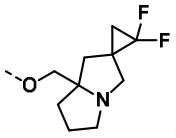
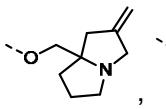
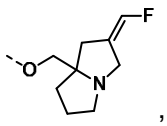
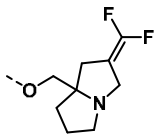
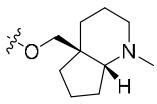
**[151]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a-4), (a-5), (a-6), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, -N($R^{B12}$)C(O)-, y -C(O)-;

$J^2$ es un enlace;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -$OR^{B22}$, -N($R^{B22}$)($R^{B23}$), y cicloalquilo $C_{3-6}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3; y

LG es como se describe para un compuesto de Fórmula (a).

**[152]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo,

compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5) o (a0-6)), $Z^{B5}$ es $C(R^{B9})_2$. En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5) o (a0-6)), $Z^{B5}$ es O.

**[153]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $R^{B6b}$ se selecciona de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y carbociclo $C_{3-12}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ es un carbociclo $C_{3-12}$, tal como ciclopropilo.

**[154]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $C(R^{B7})(R^{B7a})$. En algunas modalidades, $Z^7$ es $C(R^{B7})$. En algunas modalidades, $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$ y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^8$ es $C(R^{B8})$, tal como CF. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ es benzotiofenilo opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B8}$ es halógeno, tal como flúor. En algunas

modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y carbociclo $C_{3-12}$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; $Z^8$ es $C(R^{B8})$; $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es halógeno.

**[155]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-4), (a0), (a0-1), (a0-4), (A), (A-1), (A-4), (a), (a-1), (a-4), (A1), (A1-1), (A1-4), (a1), (a1-1), o (a1-4)), $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$. En algunas modalidades, $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$ y $C(R^{B6})_2$. En algunas modalidades, $Z^6$ se selecciona de N y $N(R^{B6b})$. En algunas modalidades, $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$ y N. En algunas modalidades, $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})_2$ y $N(R^{B6b})$. En algunas modalidades, $Z^6$ es $C(R^{B6})$. En algunas modalidades, $Z^6$ es $C(R^{B6})_2$. En algunas modalidades, $Z^6$ es N. En algunas modalidades, $Z^6$ es $N(R^{B6b})$.

**[156]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$. En algunas modalidades, $Z^7$ es $C(R^{B7})$. En algunas modalidades, $Z^7$ es $N(R^{B7b})$.

**[157]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, N, y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$ y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^8$ es $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^8$ es N.

**[158]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3),

(A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N, y $N(R^{B6b})$; $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, N, y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^6$ es CCl; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^6$ es $CCF_3$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^6$ es $C(R^{B6})_2$; $Z^7$ es $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^6$ es $CH_2$; $Z^7$ es $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ es $CH_2$. En algunas modalidades, $Z^6$ es $N(R^{B6b})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^6$ es $N(R^{B6b})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF.

**[159]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$; $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N, y $N(R^{B6b})$; $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, N, y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $Z^1$ es N; $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$; $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, N y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^6$ es CCl; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^6$ es $C(R^{B6})_2$; $Z^7$ es $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^6$ es $CH_2$; $Z^7$ es $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ es $CH_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^6$ es $N(R^{B6b})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^6$ es $N(R^{B6b})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es $N(R^{B1b})$; $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es N.

**[160]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$; $Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O); $X^3$ es N; $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N, y $N(R^{B6b})$; $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ se

selecciona de $C(R^{B8})$, N, y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$; $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$ y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es CCl; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $C(R^{B6})_2$; $Z^7$ es $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $CH_2$; $Z^7$ es $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ es $CH_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $N(R^{B6b})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $N(R^{B6b})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es $N(R^{B1b})$; $Z^2$ es C(O); $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es N.

**[161]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $Z^1$ es N; $Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O); $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$; $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, N y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$; $Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$ y $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es CCl; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $CCF_3$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $C(R^{B6})_2$; $Z^7$ es $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $CH_2$; $Z^7$ es $N(R^{B7b})$; y $Z^8$ es $CH_2$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $N(R^{B6b})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es $C(R^{B8})$. En algunas modalidades, $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $Z^6$ es $N(R^{B6b})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es CF. En algunas modalidades, $Z^1$ es $N(R^{B1b})$; $Z^2$ es C(O); $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; y $Z^8$ es N.

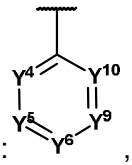
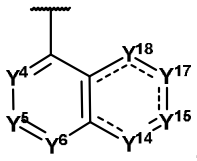
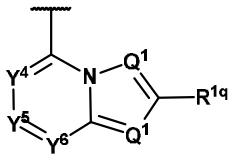
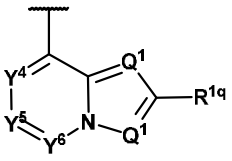
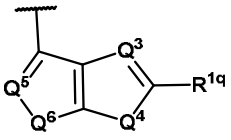
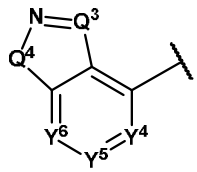
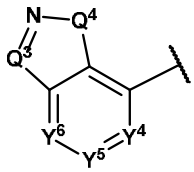
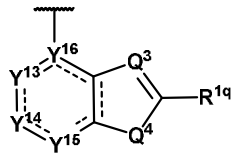
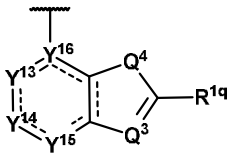
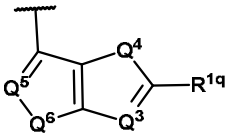
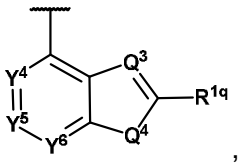
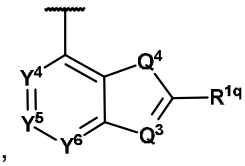
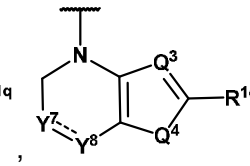
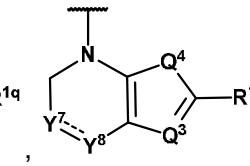
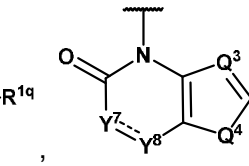
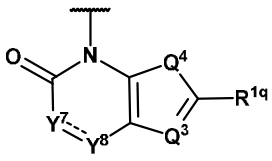
**[162]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-4), (A0-5), (a0), (a0-1), (a0-2), ] (a0-4), (a0-5), (A), (A-1), (A-2), (A-4), (A-5), (a), (a-1), (a-2), (a-4), (a-5), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-4), (A1-5), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-4), o (a1-5), $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo $C_{1-3}$. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es hidrógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno, tal como cloro. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es -Cl. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es -F. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es flúor.En algunas modalidades, $R^{B6}$ es alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es $-CF_3$. En algunas modalidades, $Z^6$ es $C(R^{B6})_2$ y cada $R^{B6}$ es hidrógeno.

**[163]** En algunas modalidades (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), $R^{B7}$ se selecciona de carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B7b}$ se selecciona de carbociclo $C_{3-12}$, -C(O)-(carbociclo $C_{3-12}$), heterociclo de 6 a 12 miembros, y -C(O)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

**[164]** En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B7}$ se

selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^7$ se selecciona de arilo $C_{10}$ y heteroarilo de 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{20}$. En modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftalenilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de cicloalquilo $C_{3-10}$, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo $C_{6-10}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de cicloalquilo bicíclico $C_{4-10}$, heterocicloalquilo bicíclico de 4 a 10 miembros, arilo bicíclico $C_{7-10}$, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de cicloalquilo bicíclico puenteado $C_{4-10}$, heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 4 a 10 miembros, arilo bicíclico puenteado $C_{7-10}$, heteroarilo bicíclico puenteado de 7 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de cicloalquilo bicíclico $C_{4-10}$ fusionado, heterocicloalquilo bicíclico de 4 a 10 miembros fusionado, arilo bicíclico $C_{7-10}$ fusionado, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^7$ se selecciona de arilo $C_{6-10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco $R^{20}$. En modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$ y cicloalquilo $C_{3-6}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_6$

y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ es fenilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$ y cicloalquilo $C_{3-6}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ es fenilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CF_3$, -C≡CH, -OH, $-NH_2$ y -ciclopropilo.En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$, tal como uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete $R^{B20}$.

En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B7}$ se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , y  , en donde:

$Q^1$, $Q^3$, y $Q^5$ se seleccionan independientemente de N y $C(R^{1q})$;

$Q^4$ y $Q^6$ se seleccionan independientemente de O, S, $C(R^{1q})_2$, y $N(R^{1r})$;

$Y^4$, $Y^5$, $Y^6$, $Y^9$ y $Y^{10}$ se seleccionan independientemente de $C(R^{1q})$ y N;

$Y^7$ e $Y^8$ se seleccionan independientemente de $C(R^{1q})$, $C(R^{1q})_2$, N y $N(R^{1r})$;

$Y^{13}$ se selecciona de un enlace, $C(R^{1q})$, N, C(O), $C(R^{1q})_2$, $C(O)C(R^{1q})_2$, $C(R^{1q})_2C(R^{1q})_2$, $C(R^{1q})_2N(R^{1r})$, y $N(R^{1r})$;

$Y^{14}$, $Y^{15}$, $Y^{17}$ y $Y^{18}$ se seleccionan independientemente de C(O), $C(R^{1q})$, N, $C(R^{1q})_2$ y $N(R^{1r})$;

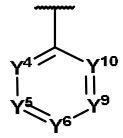
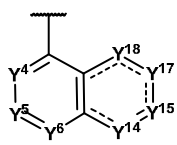
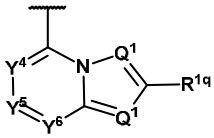
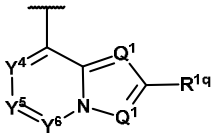
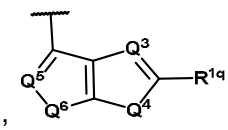
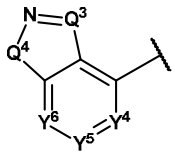
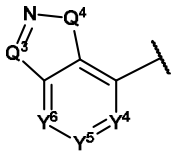
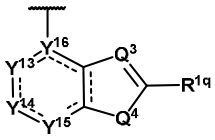
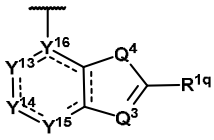
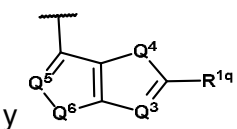
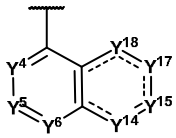
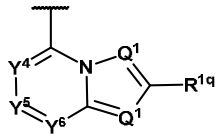
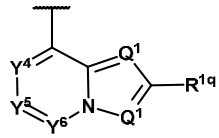
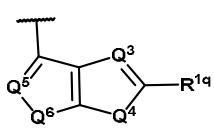
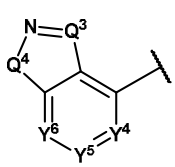
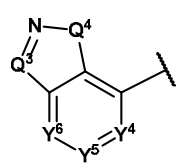
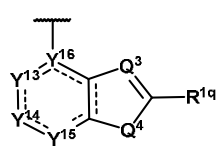
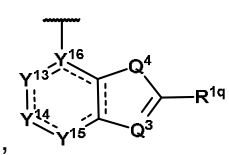
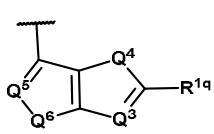
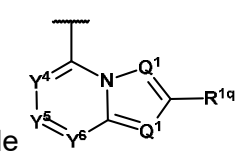
$Y^{16}$ se selecciona de C, N, y $C(R^{1q})$;

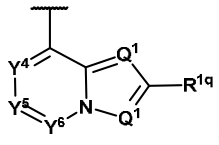
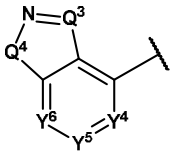
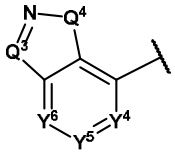
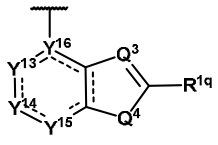
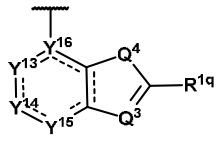
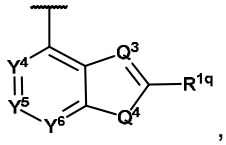
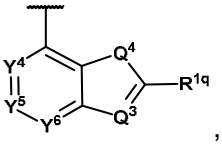
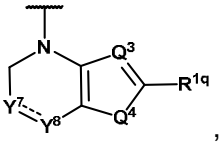
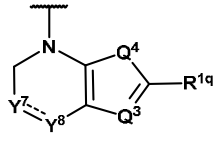
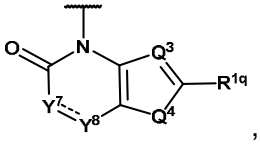
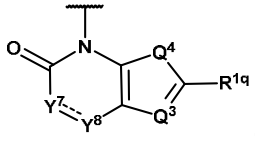
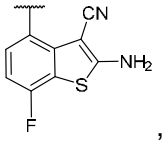
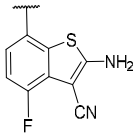
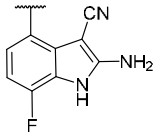
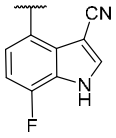
cada $R^{1q}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; o dos $R^{1q}$ unidos al mismo carbono se unen para formar un heterociclo de 3 a 10 miembros o un carbociclo $C_{3-10}$, en donde el heterociclo de 3 a 10 miembros y el carbociclo $C_{3-10}$ se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; o dos $R^{1q}$ unidos a átomos adyacentes se unen para formar heterociclo de 3 a 10 miembros o carbociclo $C_{3-10}$, en donde el heterociclo de 3 a 10 miembros y el carbociclo $C_{3-10}$ se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; o un $R^{1q}$ y un $R^{1r}$ se unen para formar un heterociclo de 3 a 10 miembros o un carbociclo $C_{3-10}$, en donde el heterociclo de 3 a 10

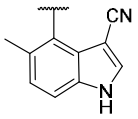
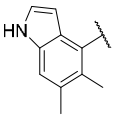
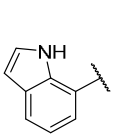
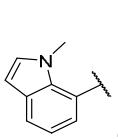
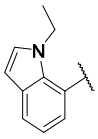
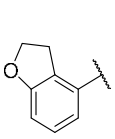
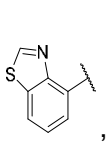
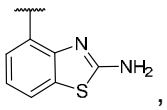
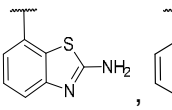
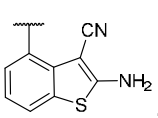
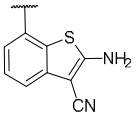
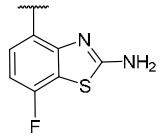
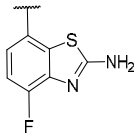
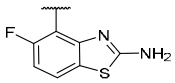
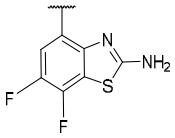
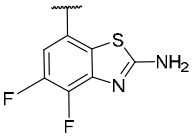
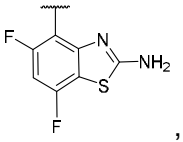
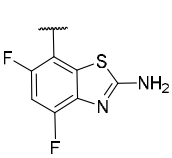
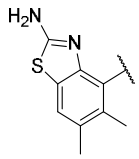
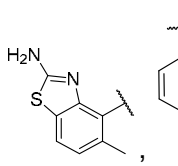
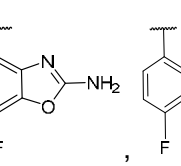
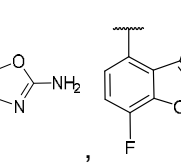
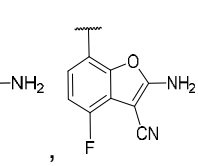
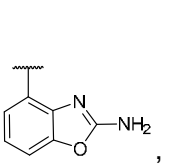
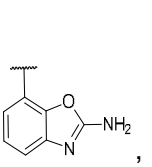
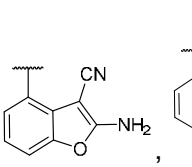
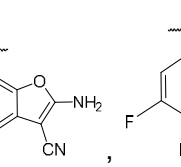
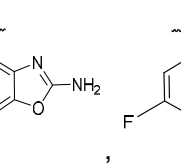
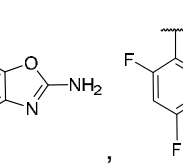
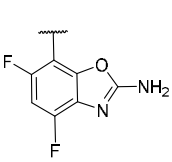
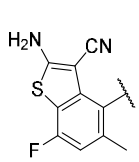
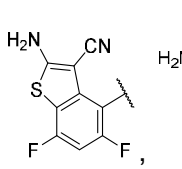
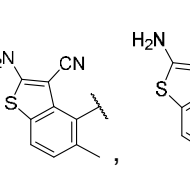
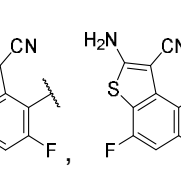
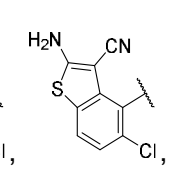
miembros y el carbociclo $C_{3-10}$ se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$;

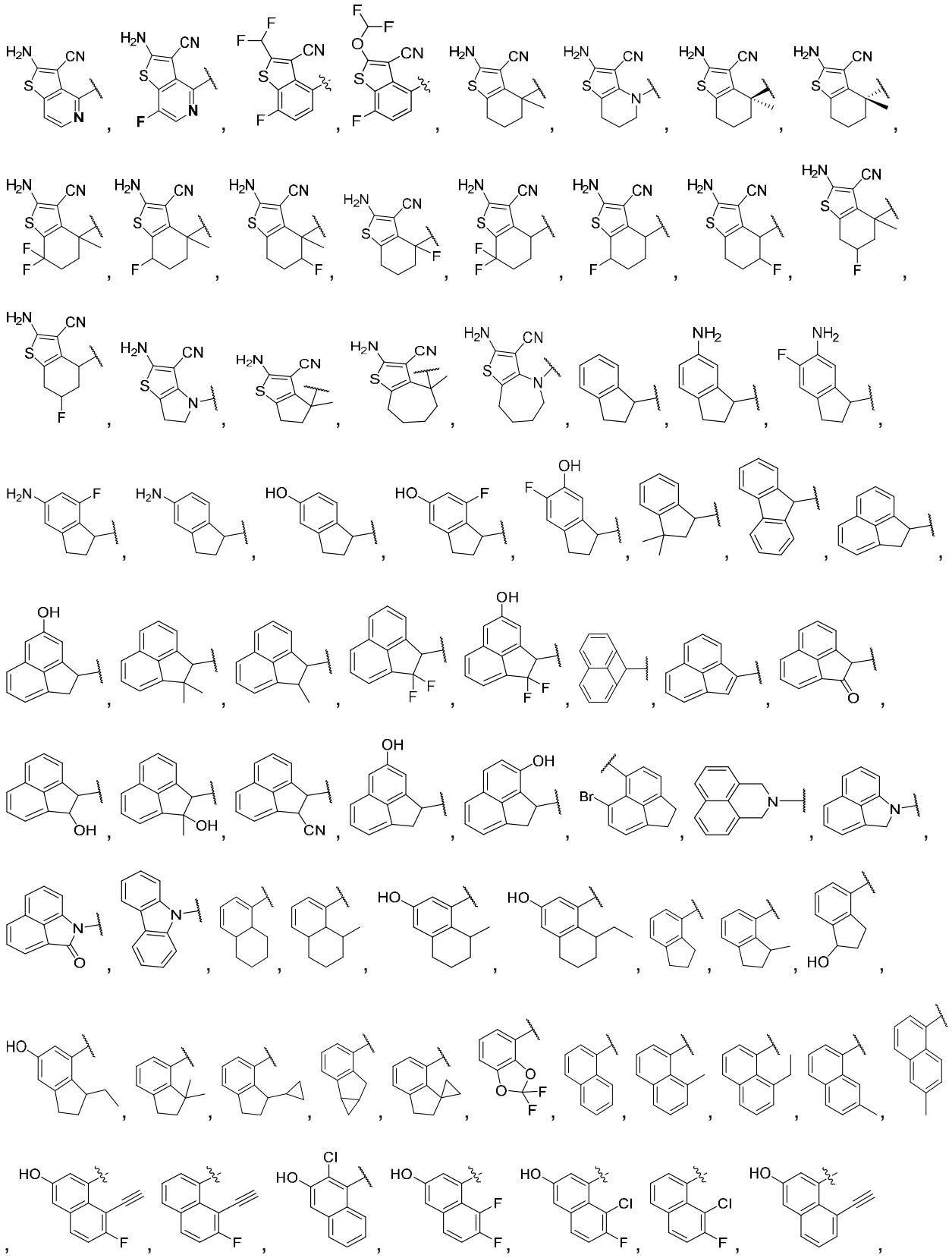
cada $R^{1r}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo $C_{3-10}$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heterociclo de 3 a 10 miembros y carbociclo $C_{3-10}$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres $R^{B20}$; y

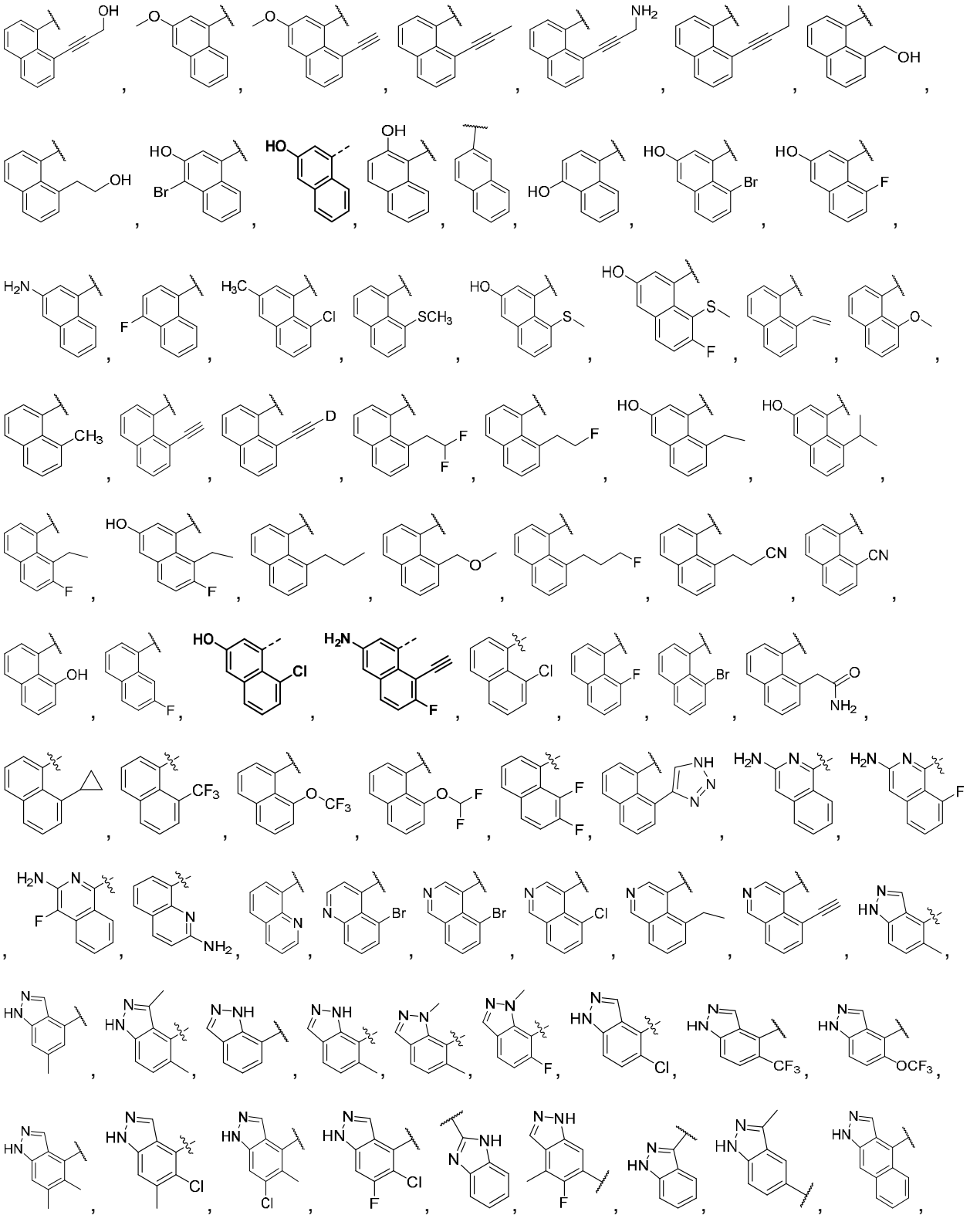
------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

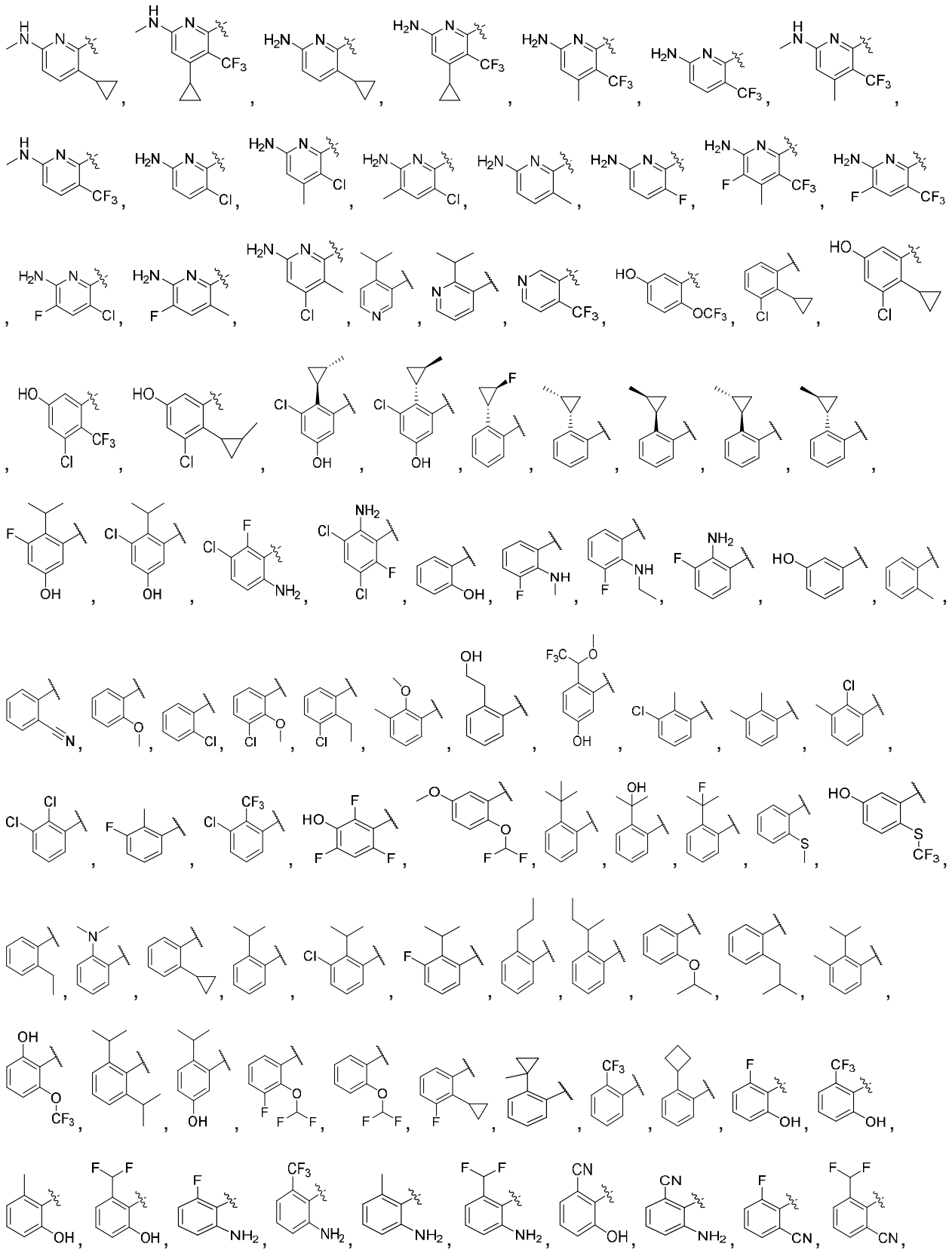
**[165]** En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de  ,

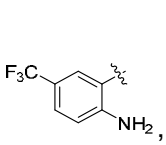
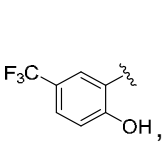
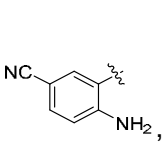
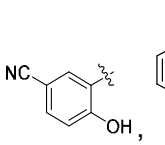
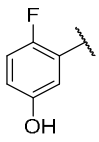





. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de





y

. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de





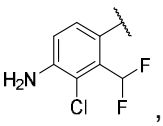
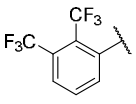
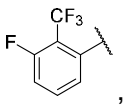
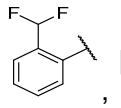
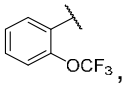
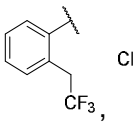
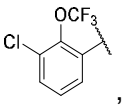
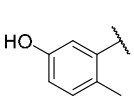
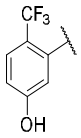
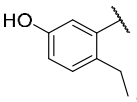
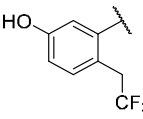
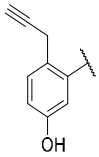




































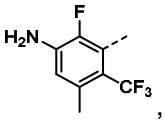
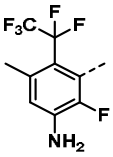
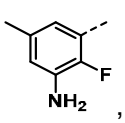
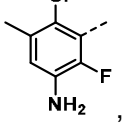
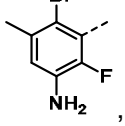
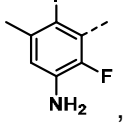
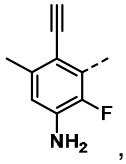
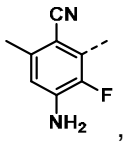
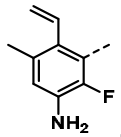
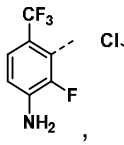
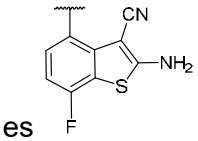
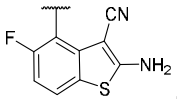
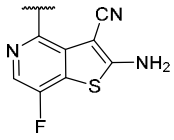
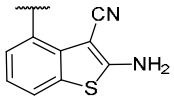
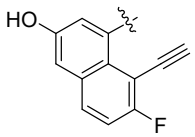
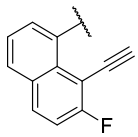
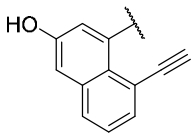
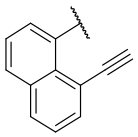
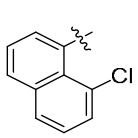
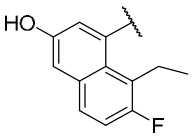
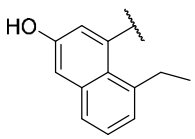
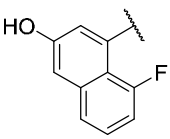
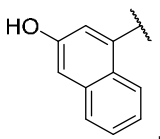
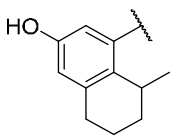
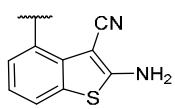
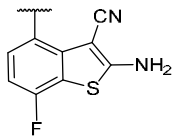






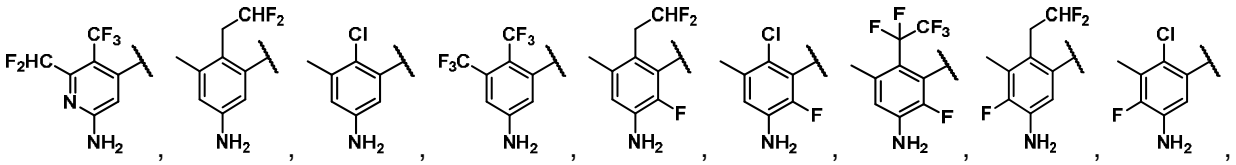
algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de , y .

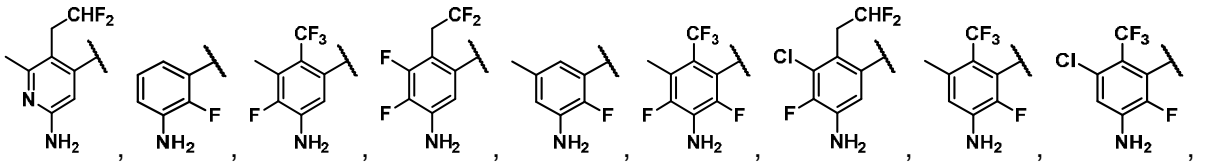
, , , , , ,

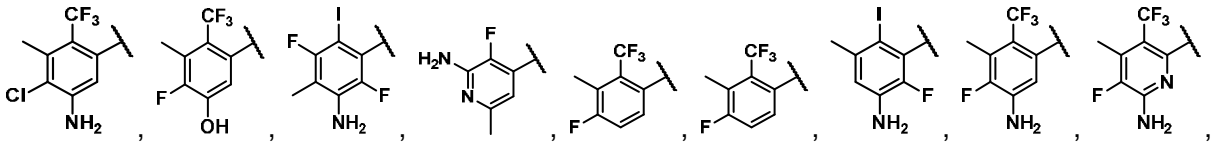
y . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de ,

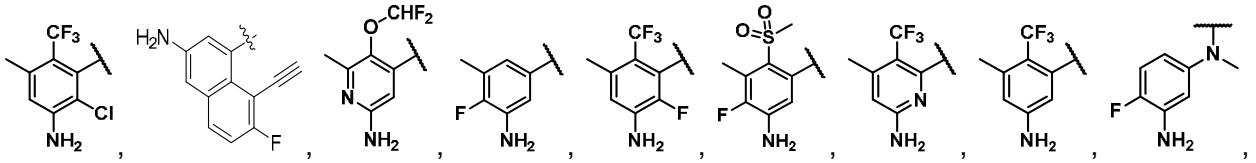
, , , , y . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de , , , , ,

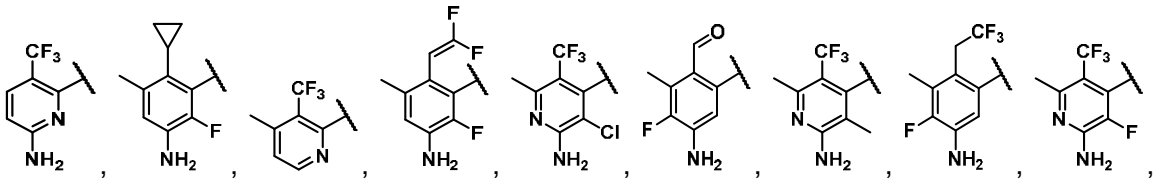
, , , , , , , , ,

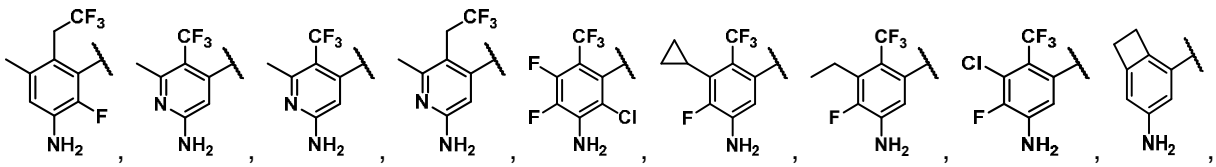


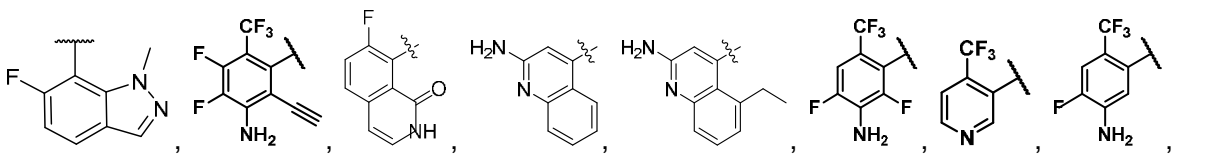


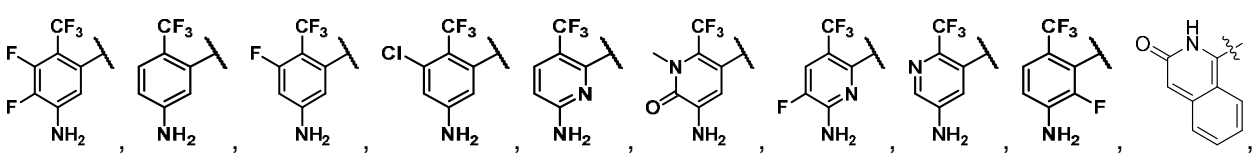


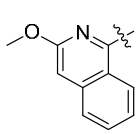
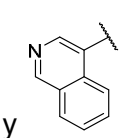
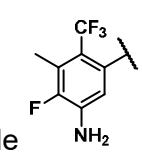
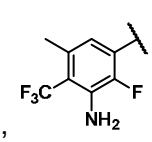


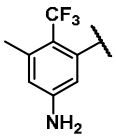
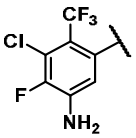
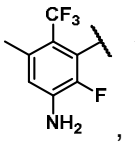
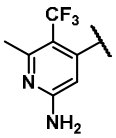
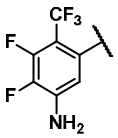
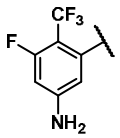
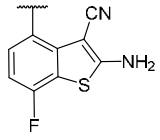
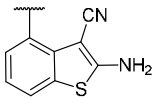
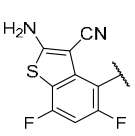
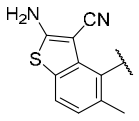
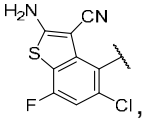
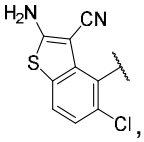
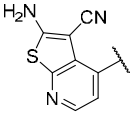
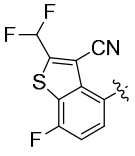
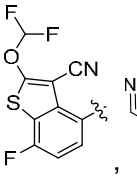
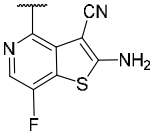
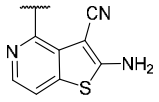
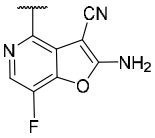
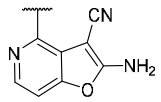
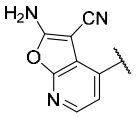
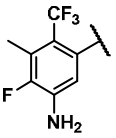
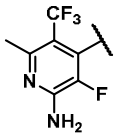
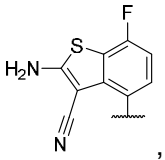
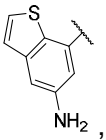
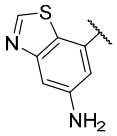
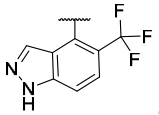
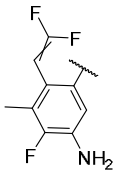
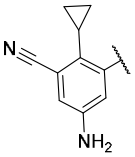
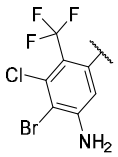
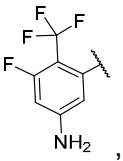
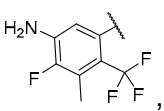
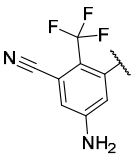
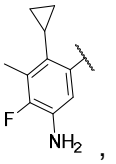
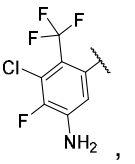
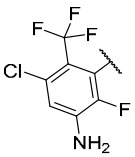
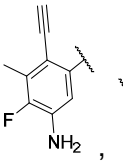
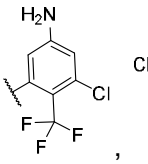
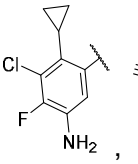
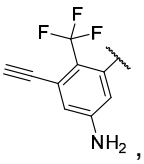
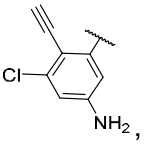
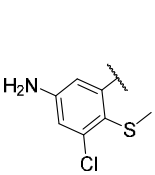
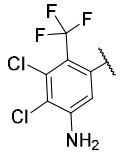
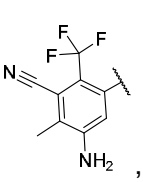
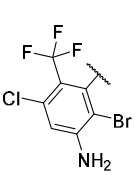
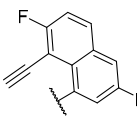
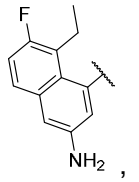
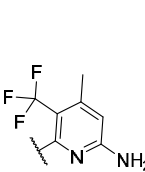
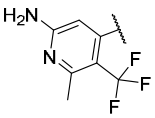
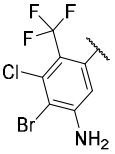
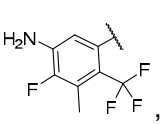
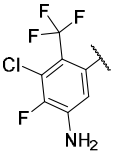


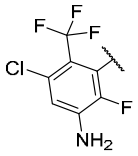
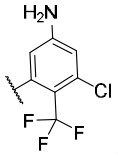
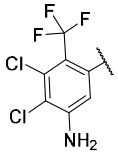
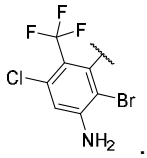
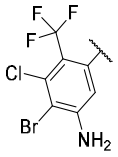
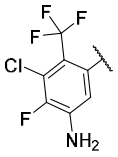
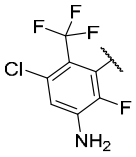
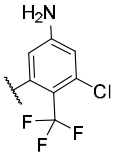
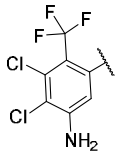
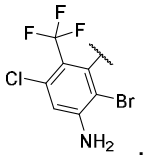
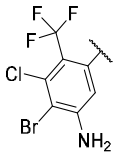
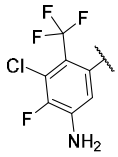
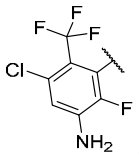
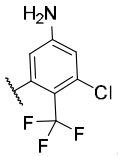
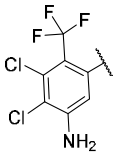
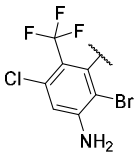






 , y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,






, y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,

 ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ es  .

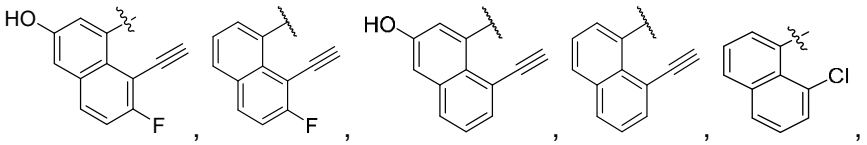
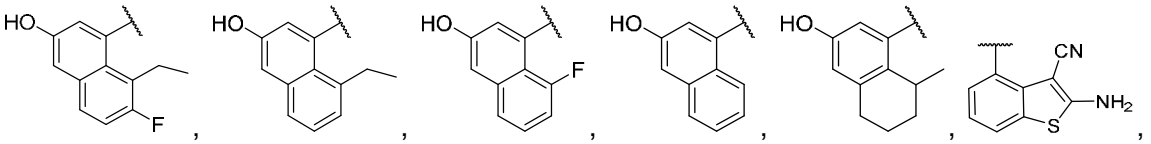
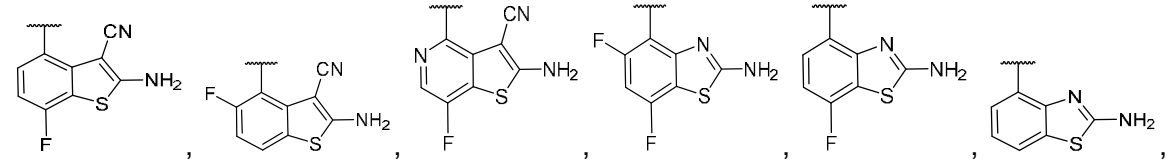
**[166]** En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B7}$ se sustituye por uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, cicloalquilo $C_{3-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, y $-N(R^{B22})(R^{B23})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, y cicloalquilo $C_{3-6}$ se sustituyen opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, y $-OR^{B22}$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-}$

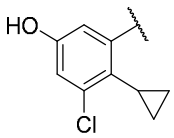
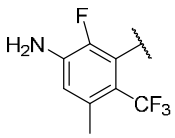
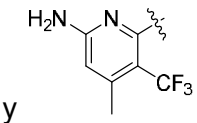
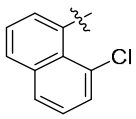
$_6$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -$CH_3$, -$CH_2CH_3$, -CH=$CH_2$, -$CF_3$, -C≡CH, -OH, -$NH_2$ y -ciclopropilo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de -F, -Cl, -CN, -$CH_3$, -$CH_2CH_3$, -CH=$CH_2$, -$CF_3$, -C≡CH, -OH, -$NH_2$ y -ciclopropilo.En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -$OR^{B22}$, y -N($R^{B22}$)($R^{B23}$). En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -$CH_3$, -C≡CH, -OH, y -$NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con -F, -CN y -$NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con -F, -C≡CH, y -OH. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con -$CF_3$, -$CH_3$ y -$NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye por -$CF_3$ y -$NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye por -$CF_3$, -$CH_3$, -F y -$NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye por -$CF_3$, -F y -$NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -$CH_3$, -$CH_2CH_3$, -CH=$CH_2$, -$CF_3$, -C≡CH, -OH, -$NH_2$ y -ciclopropilo.

**[167]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $R^{B7b}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de arilo $C_{10}$ y heteroarilo de 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de naftalenilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de cicloalquilo $C_{3-10}$, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo $C_{6-10}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de cicloalquilo bicíclico $C_{4-10}$, heterocicloalquilo bicíclico de 4 a 10 miembros, arilo bicíclico $C_{7-10}$, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$.

En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de cicloalquilo bicíclico puenteado $C_{4-10}$, heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 4 a 10 miembros, arilo bicíclico puenteado $C_{7-10}$, heteroarilo bicíclico puenteado de 7 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de cicloalquilo bicíclico $C_{4-10}$ fusionado, heterocicloalquilo bicíclico de 4 a 10 miembros fusionado, arilo bicíclico $C_{7-10}$ fusionado, heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de arilo $C_{6-10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco $R^{20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$ y cicloalquilo $C_{3-6}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se selecciona de arilo $C_6$ y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$, tal como uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete $R^{B20}$.

**[168]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $R^{B7b}$ se selecciona de

 ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B7b}$ es  .

**[169]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), $R^{B7b}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, cicloalquilo $C_{3-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, y $-N(R^{B22})(R^{B23})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$ y cicloalquilo $C_{3-6}$ se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$ y $-OR^{B22}$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, y $-N(R^{B22})(R^{B23})$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $-CH_3$, -C≡CH, -OH, y $-NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye con -F, -CN y $-NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye con -F, -C≡CH, y -OH. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye con $-CF_3$, $-CH_3$ y $-NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye por $-CF_3$ y $-NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye con $-CF_3$, $-CH_3$, -F y $-NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye por $-CF_3$, -F y $-NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CF_3$, -C≡CH, -OH, $-NH_2$ y -ciclopropilo. En algunas modalidades, $R^{B7b}$ se sustituye por -Cl.

**[170]** En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en

donde alquilo $C_{1-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo $C_{1-3}$. En algunas modalidades, $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B8}$ es hidrógeno. En algunas modalidades, $R^{B8}$ es halógeno, tal como cloro. En algunas modalidades, $R^{B8}$ es -Cl. En algunas modalidades, $R^{B8}$ es -F. En algunas modalidades, $R^{B8}$ es $-CF_3$. En algunas modalidades, $R^{B8}$ es alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.En algunas modalidades, $R^{B8}$ es flúor. En algunas modalidades, $Z^8$ es $C(R^{B8})_2$ y cada $R^{B8}$ es hidrógeno.

**[171]** En algunas modalidades (por ejemplo, modalidades de un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), para un compuesto descrito en la presente descripción, $R^{B6}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es halógeno.

**[172]** En algunas modalidades, para un compuesto de (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo de 4 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo de 7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo de 8

miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo de 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende exactamente dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de oxígeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende un átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de nitrógeno de anillo.

**[173]** En algunas modalidades, para un compuesto de (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo monocíclico de 7 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 7 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende exactamente dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado

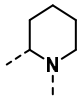
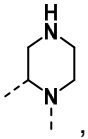
en este párrafo comprende al menos un átomo de oxígeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende un átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de nitrógeno de anillo.

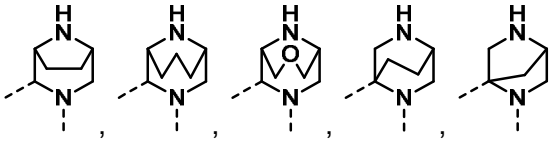
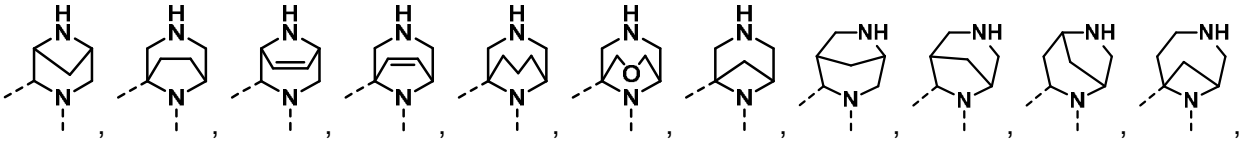
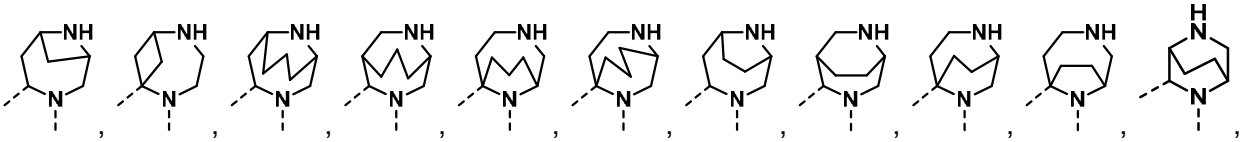
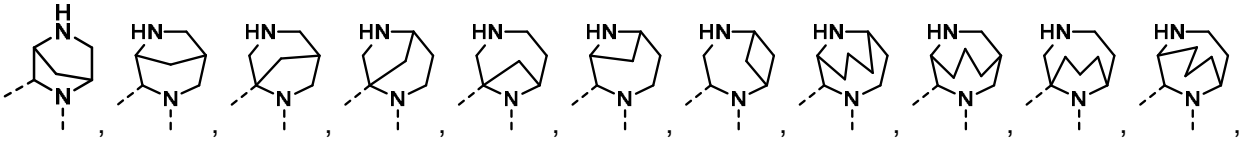
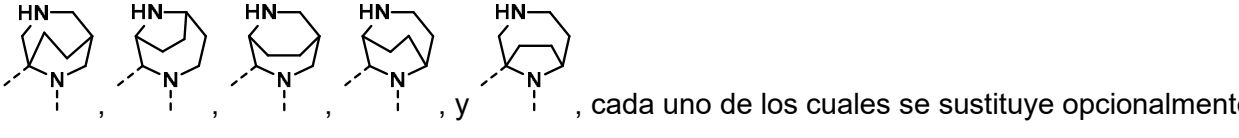
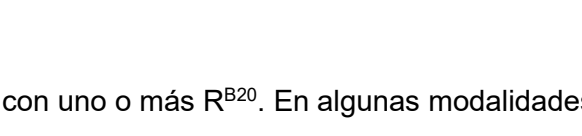
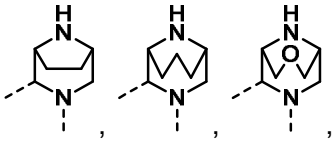
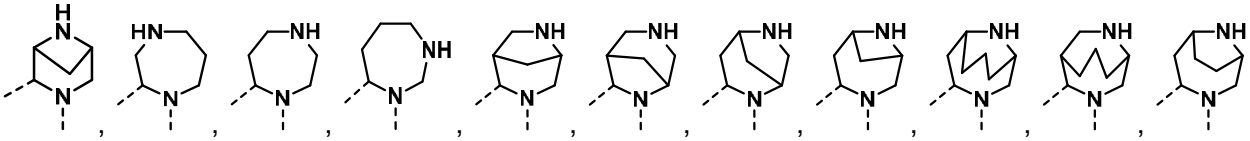
**[174]** En algunas modalidades, para un compuesto de (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 7 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 6 a 9 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

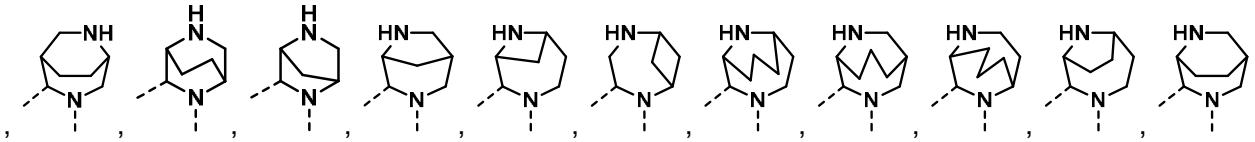
En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 6 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 8 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 9 miembros, que (i) comprende solo un heteroátomo de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 6 a 9 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 6 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 8 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 9 miembros, que (i) comprende al menos dos heteroátomos de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende exactamente dos

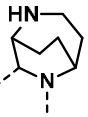
átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de oxígeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende un átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 6 a 9 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 6 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 8 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 9 miembros, que (i) comprende dos átomos de nitrógeno de anillo y (ii) se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros fusionado opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico de 6 miembros fusionado opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico de 7 miembros fusionado opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico de 8 miembros fusionado opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico de 9 miembros fusionado opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico de 10 miembros fusionado opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es parcialmente insaturado.

En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende exactamente dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de oxígeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende un átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico espirocíclico de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico espirocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico espirocíclico de 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico espirocíclico de 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico espirocíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico espirocíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es completamente saturado. En algunas modalidades, un heterociclo mencionado en este párrafo es parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende exactamente dos átomos de nitrógeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende al menos un átomo de oxígeno de anillo. En algunas modalidades, un heterociclo citado en este párrafo comprende un átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de nitrógeno de anillo.

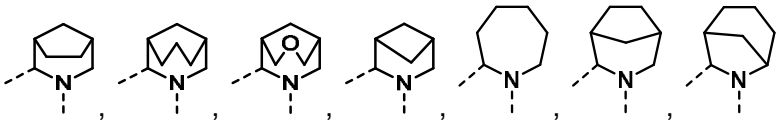
**[175]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ se selecciona de , ,  , y  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

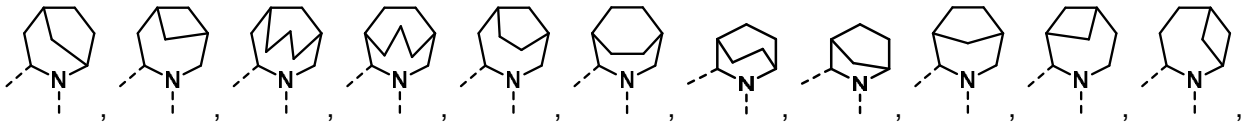
En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  .

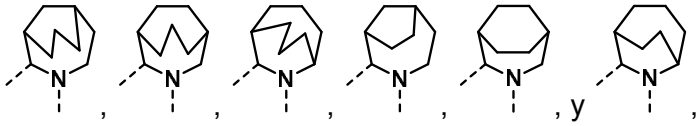




, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de





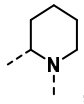


, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

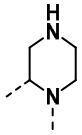
**[176]** En algunas modalidades, $Q^2$ es

, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es

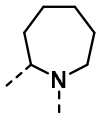
, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es



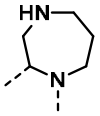
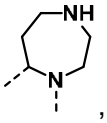
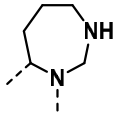
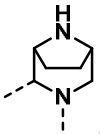
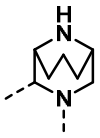
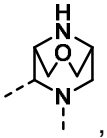
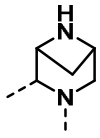
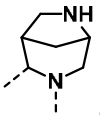
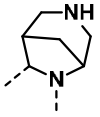
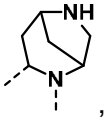
, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es

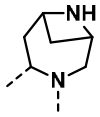
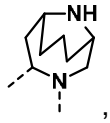
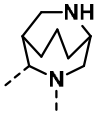
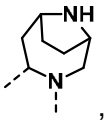
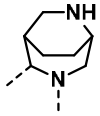
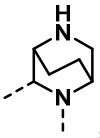
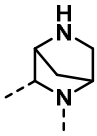
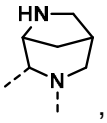
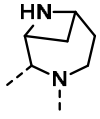


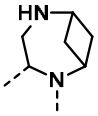
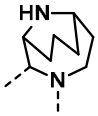
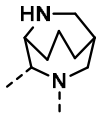
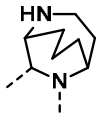
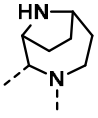
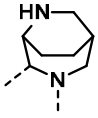
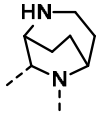
, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es

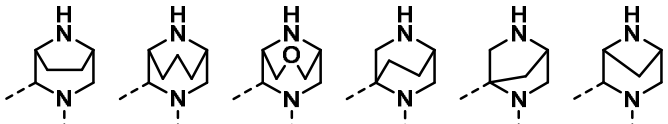
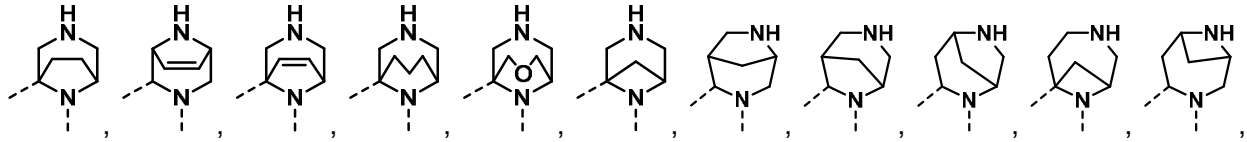


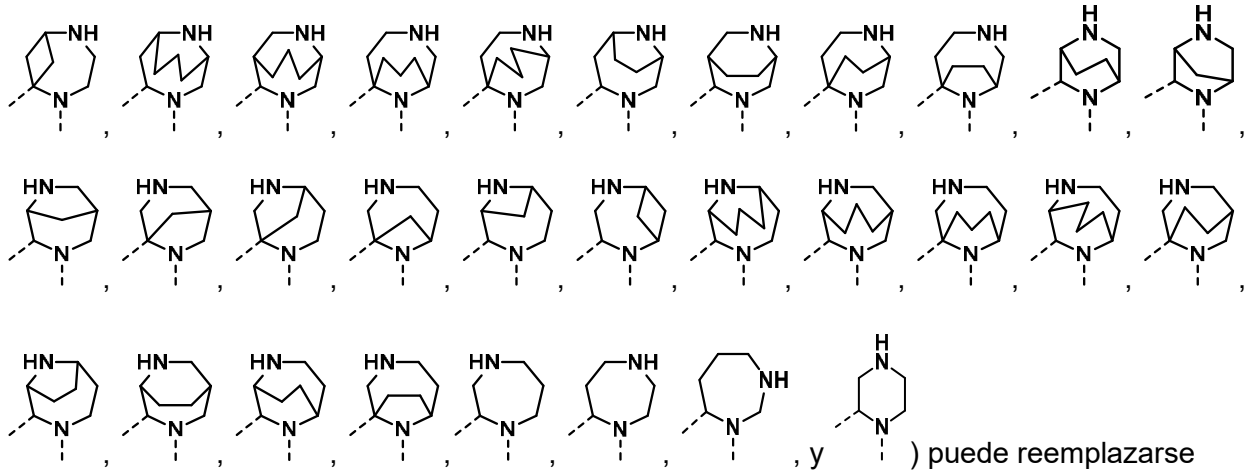
, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con

uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada

uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En

algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$.

**[177]** Se entenderá que cuando $Q^2$ se sustituye (por ejemplo, por $-J^1-J^2-J^3$-DG, $-J^1-J^2-J^3$-LG, y/o uno o más $R^{B20}$), cualquier hidrógeno en uno o más átomos de carbono y/o nitrógeno de las modalidades anteriores, (por ejemplo,  ,  ,



independientemente con el sustituyente.

**[178]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$, y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente halógeno.En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -F. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -Cl. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -Br. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -I. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente oxo. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -CN. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_{1-6}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_{2-6}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_{2-6}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente heteroalquilo de 2 a 6 miembros. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente heteroalquenilo de 3 a 6 miembros. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente heteroalquinilo de 3 a 6 miembros. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$). En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$). En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo 3 a 12 miembros). En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -(heteroalquilo 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros). En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-OR^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-SR^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $=NR^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $=C(R^{B21})_2$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-C(O)OR^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-C(O)R^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es

independientemente -S(O)$R^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -OC(O)$R^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$). En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -C(O)C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$). En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -N($R^{B22}$)C(O)$R^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -$S(O)_2R^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -S(O)(N$R^{B22}$)$R^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -$S(O)_2$N($R^{B22}$)($R^{B23}$)-. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -S(=O)(=N$R^{B22}$)N($R^{B22}$)($R^{B23}$). En modalidades, dos $R^{B20}$ unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o un heterociclo de 3 a 12 miembros. En modalidades, dos $R^{B20}$ unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o un heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde el carbociclo $C_{3-12}$ y el heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -N($R^{B22}$)($R^{B23}$), =N$R^{B22}$, =C($R^{B21}$)$_2$, -C(O)O$R^{B22}$, -OC(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)O$R^{B22}$, -N($R^{B22}$)$S(O)_2R^{B22}$, -C(O)$R^{B22}$, -S(O)$R^{B22}$, -OC(O)$R^{B22}$, -C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -C(O)C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)$R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -S(O)(N$R^{B22}$)$R^{B22}$, -$S(O)_2$N($R^{B22}$)($R^{B23}$), y -S(=O)(=N$R^{B22}$)N($R^{B22}$)($R^{B23}$). En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -N($R^{B22}$)($R^{B23}$), =N$R^{B22}$, =C($R^{B21}$)$_2$, -C(O)O$R^{B22}$, -OC(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)O$R^{B22}$, -N($R^{B22}$)$S(O)_2R^{B22}$, -C(O)$R^{B22}$, -S(O)$R^{B22}$, -OC(O)$R^{B22}$, -C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -C(O)C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)$R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -S(O)(N$R^{B22}$)$R^{B22}$, -$S(O)_2$N($R^{B22}$)($R^{B23}$), y -S(=O)(=N$R^{B22}$)N($R^{B22}$)($R^{B23}$). En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_{2-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -N($R^{B22}$)($R^{B23}$), =N$R^{B22}$, =C($R^{B21}$)$_2$, -

$C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_{2-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente heteroalquilo de 2 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente heteroalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente heteroalquinilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$,

alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -(heteroalquilo de 2

a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_1$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_2$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_3$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_4$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_5$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_6$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_1$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_2$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_3$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -

$OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_4$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_5$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquilo $C_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_2$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_3$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_4$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_5$.

En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_6$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_3$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_4$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_5$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, -

$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquenilo $C_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_2$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_3$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_4$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_5$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_6$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_2$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_3$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_4$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$,

hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_5$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente alquinilo $C_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -OH. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente -SH. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-NH_2$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente =NH. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $=CH_2$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-C(O)OH$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-C(O)CH_3$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-S(O)R^{B22}$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-OC(O)CH_3$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-C(O)NH_2$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-N(R^{B22})C(O)CH_3$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-OCH_3$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente $-SCH_3$. En modalidades, $R^{B20}$ es independientemente

$-N(CH_3)_2$.

**[179]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B9}$ es independientemente hidrógeno.En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$, y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -

$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente halógeno.En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -F. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -Cl. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -Br. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -I. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente oxo. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -CN. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_{1-6}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_{2-6}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_{2-6}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente heteroalquilo de 2 a 6 miembros. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente heteroalquenilo de 3 a 6 miembros. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente heteroalquinilo de 3 a 6 miembros. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$). En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$). En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo 3 a 12 miembros). En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -(heteroalquilo 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros). En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-OR^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-SR^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $=NR^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $=C(R^{B21})_2$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-C(O)OR^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-C(O)R^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-S(O)R^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-OC(O)R^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-S(O)_2R^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es

independientemente -S(O)($NR^{B22}$)$R^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -S(=O)(=$NR^{B22}$)$N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, dos $R^{B9}$ unidos a los mismos átomos o átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o un heterociclo de 3 a 12 miembros. En modalidades, dos $R^{B9}$ unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes se unen opcionalmente para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o un heterociclo de 3 a 12 miembros, en donde el carbociclo $C_{3-12}$ y el heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -S(=O)(=$NR^{B22}$)$N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -S(=O)(=$NR^{B22}$)$N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_{2-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -S(=O)(=$NR^{B22}$)$N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_{2-6}$

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente heteroalquilo de 2 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente heteroalquenilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente heteroalquinilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -

$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente $-$alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-$

$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_1$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_2$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_3$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_4$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_5$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_6$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_1$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_2$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_3$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_4$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_5$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_6$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_1$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_2$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_3$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$,

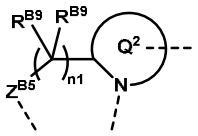
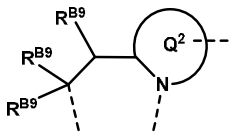
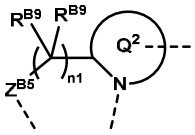
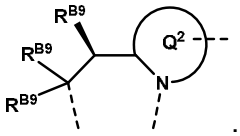
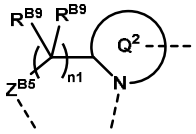
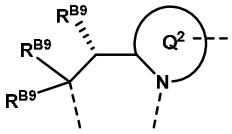
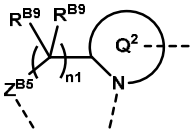
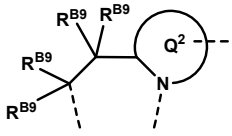
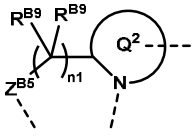
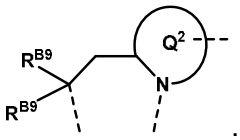
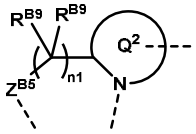
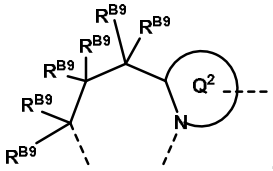
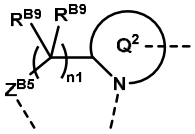
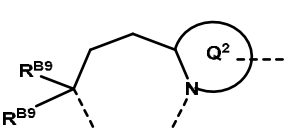
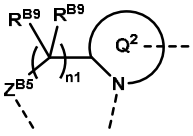
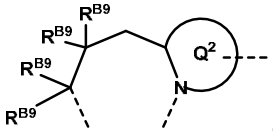
hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_4$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_5$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquilo $C_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_2$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_3$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_4$. En modalidades, $R^{B9}$ es

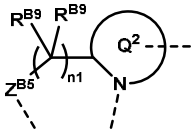
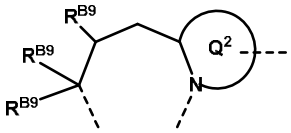
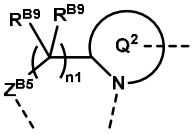
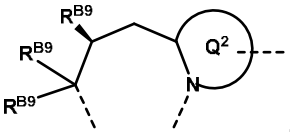
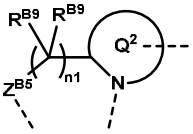
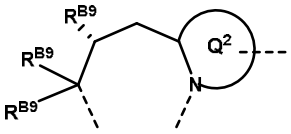
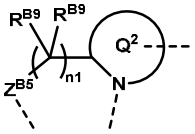
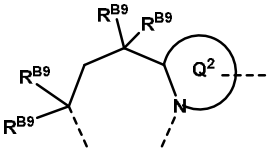
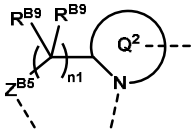
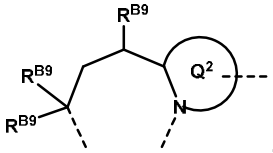
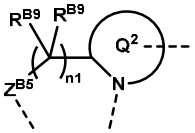
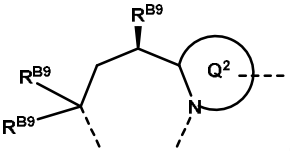
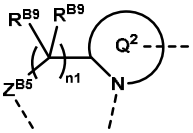
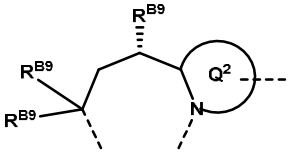
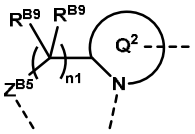
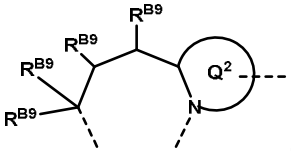
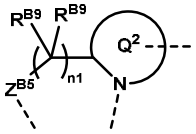
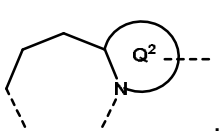
independientemente alquenilo $C_5$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_6$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_2$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_3$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_4$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_5$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_6$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_2$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_3$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_4$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_5$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

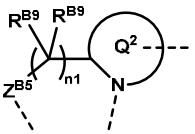
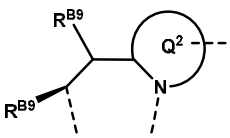
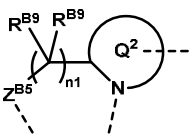
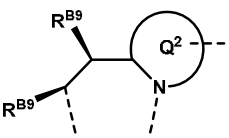
halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquenilo $C_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_2$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_3$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_4$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_5$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_6$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_2$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_3$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_4$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_5$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_6$ no sustituido. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_2$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_3$

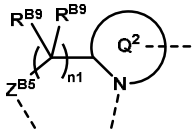
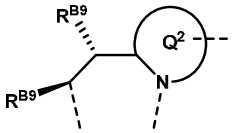
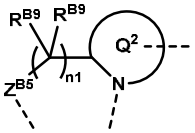
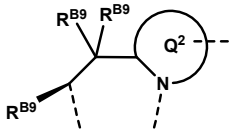
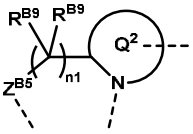
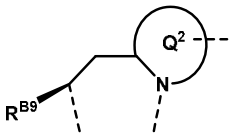
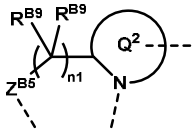
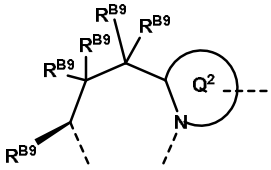
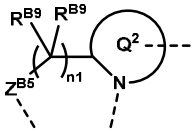
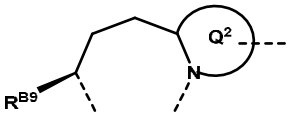
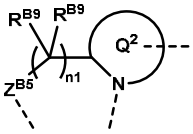
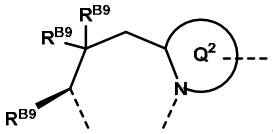
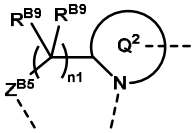
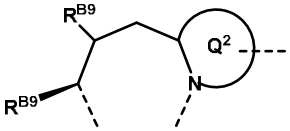
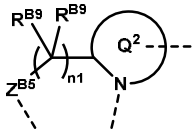
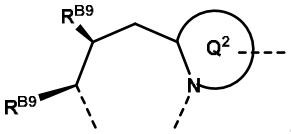
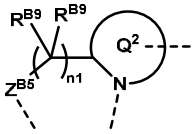
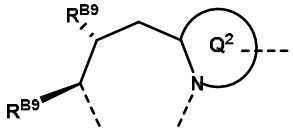
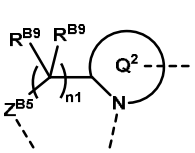
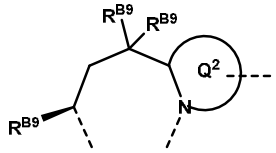
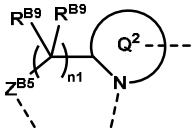
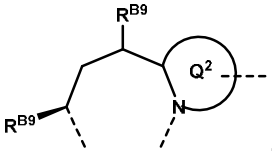
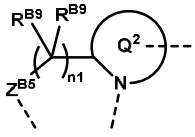
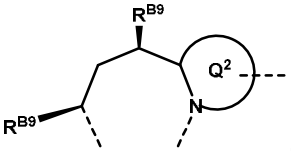
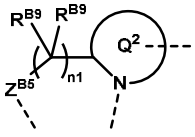
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_4$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_5$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente alquinilo $C_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -OH. En

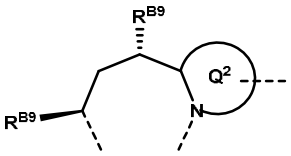
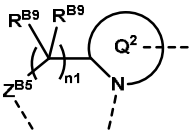
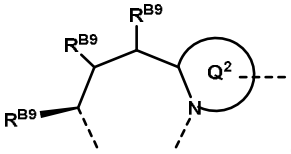
modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -SH. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$NH_2$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente =NH. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente =$CH_2$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -C(O)OH. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$C(O)CH_3$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$S(O)R^{B22}$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$OC(O)CH_3$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$C(O)NH_2$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$N(R^{B22})C(O)CH_3$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$OCH_3$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$SCH_3$. En modalidades, $R^{B9}$ es independientemente -$N(CH_3)_2$.

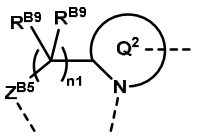
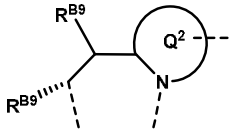
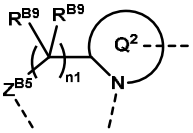
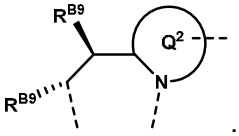
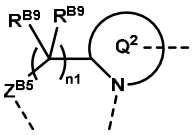
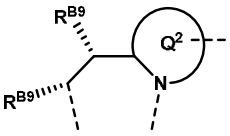
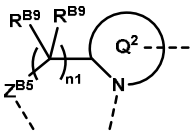
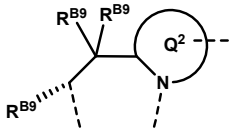
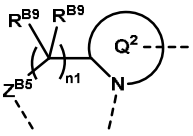
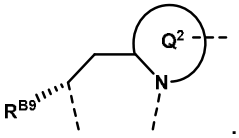
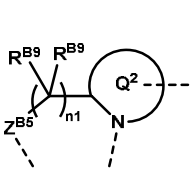
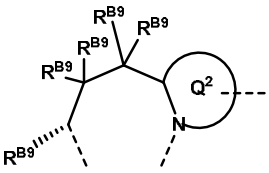
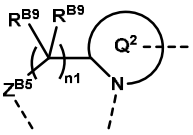
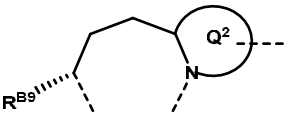
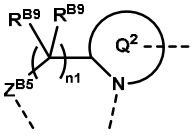
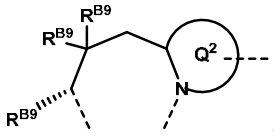
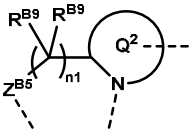
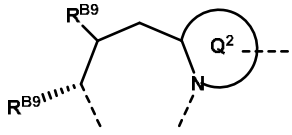
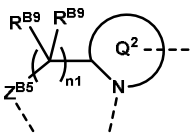
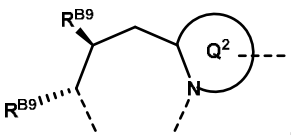
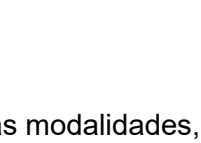
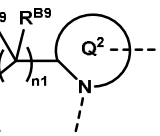
**[180]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), o (a0-6),  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En

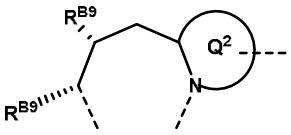
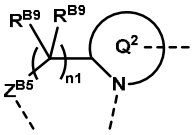
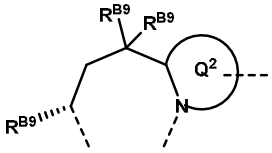
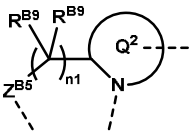
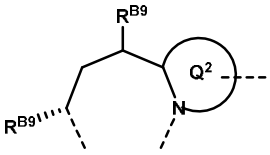
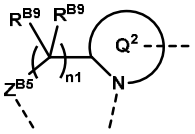
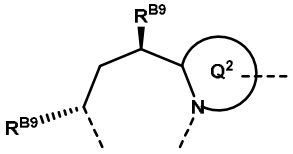
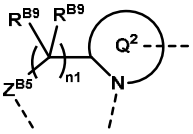
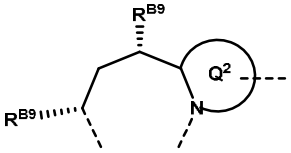
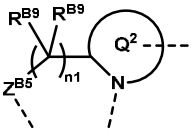
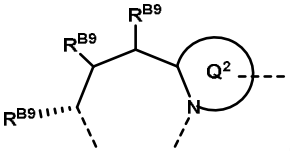
algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  .

**[181]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), o (a0-6),  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas

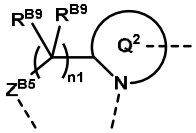
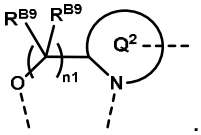
modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En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

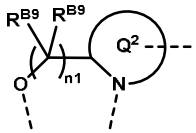
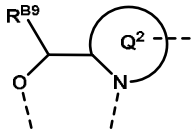
 . En algunas modalidades,  es  .

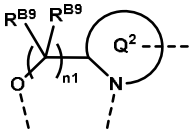
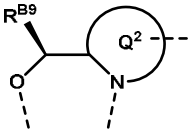
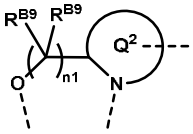
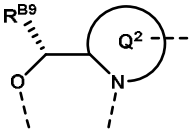
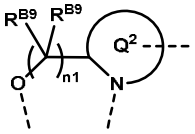
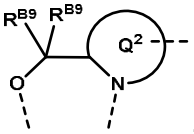
**[182]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), o (a0-6),  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es 

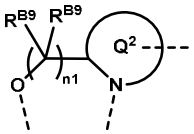
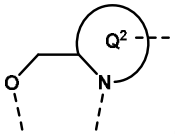
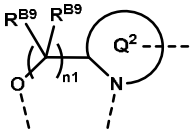
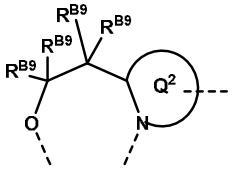
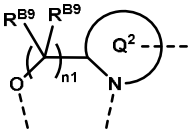
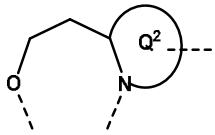
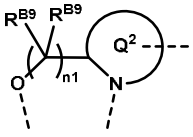
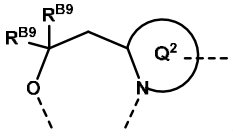
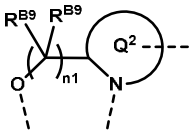
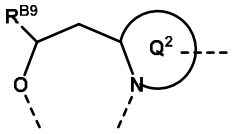
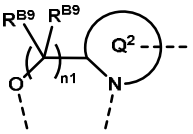
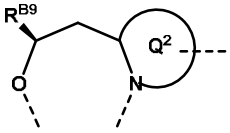
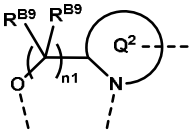
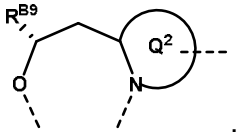
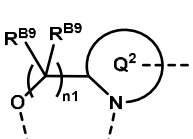
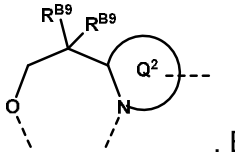
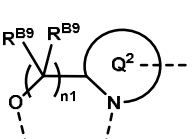

. En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  .

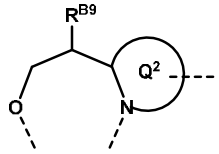
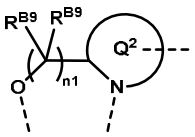
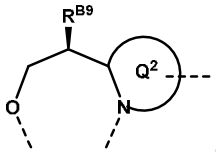
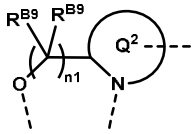
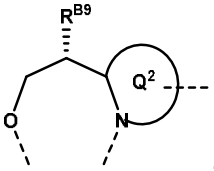
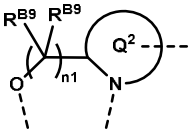
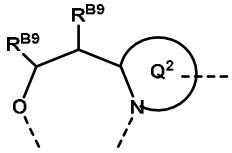
**[183]** En algunas modalidades, solo un $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ unidos al mismo átomo de carbono no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ unidos a diferentes átomos de carbono no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo tres $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo cuatro $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo cinco $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo seis $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, todos los $R^{B9}$ son hidrógeno.

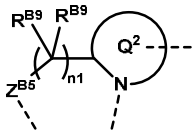
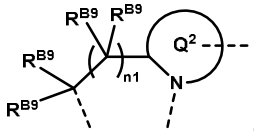
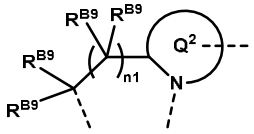
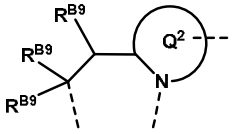
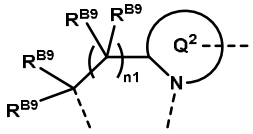
**[184]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), o (a0-6),  es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A), (A-1), (A-2), (A-3),

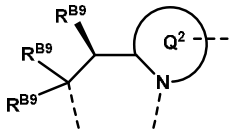
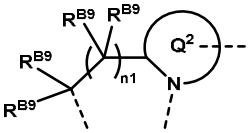
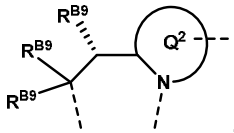
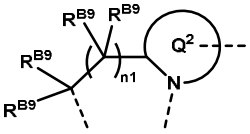
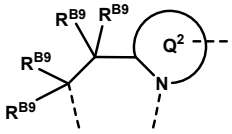
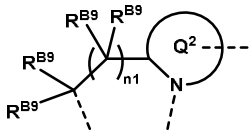
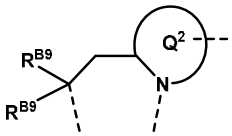
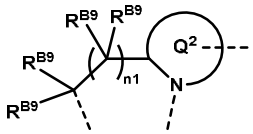
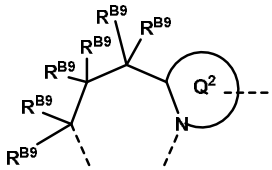
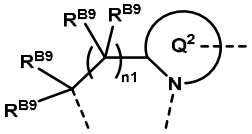
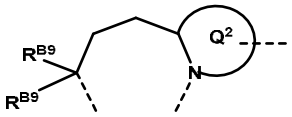
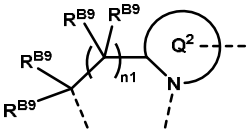
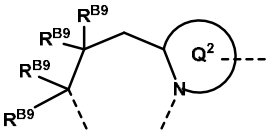
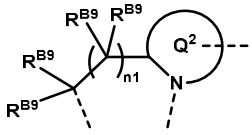
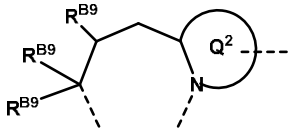
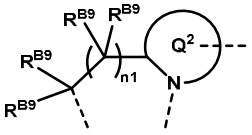
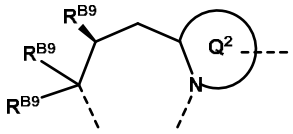
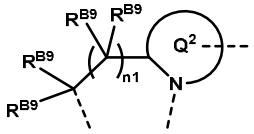
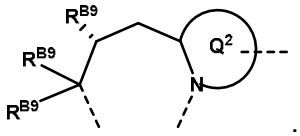
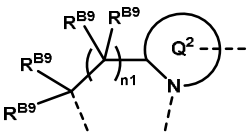
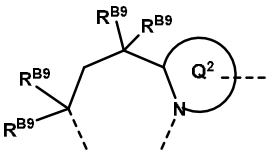
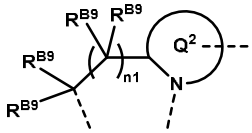
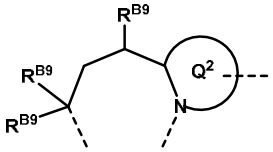
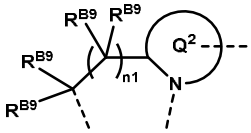
(A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), o (a-6),  es  .

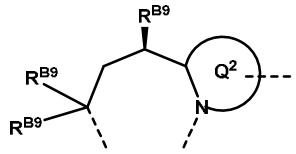
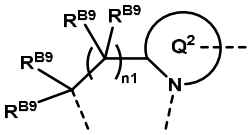
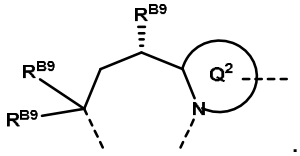
En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  .

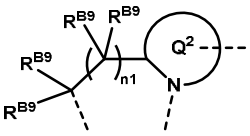
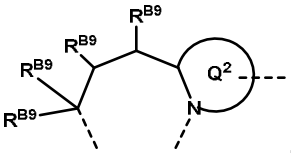
En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es

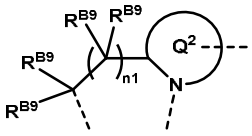
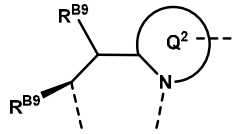
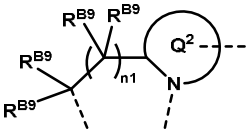
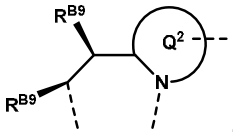
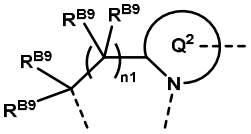
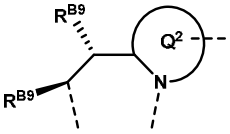
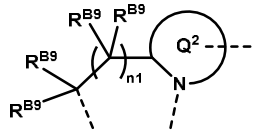
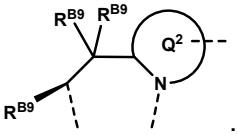
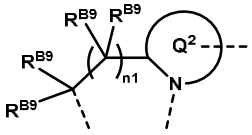
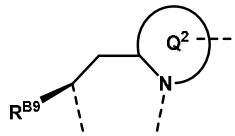
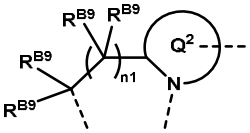
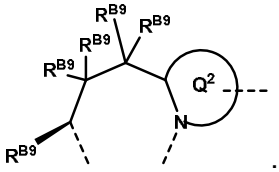
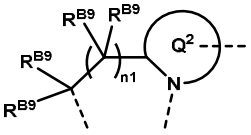
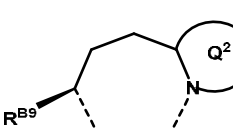
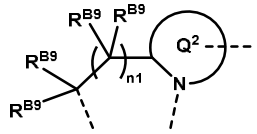
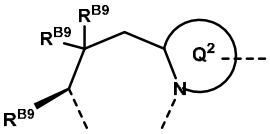
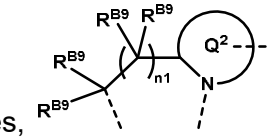

. En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades, solo un $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ unidos al mismo átomo de carbono no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ unidos a diferentes átomos de carbono no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo tres $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo cuatro $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo cinco $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo seis $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, todos los $R^{B9}$ son hidrógeno.

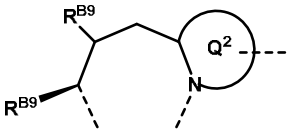
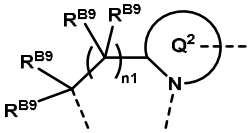
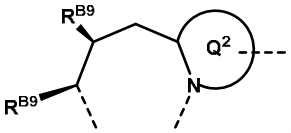
**[185]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), o (a0-6),  es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6),  es  . En algunas modalidades,  es

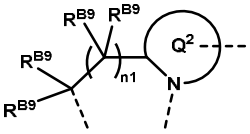
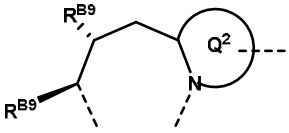
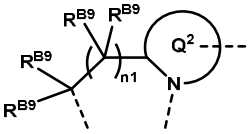
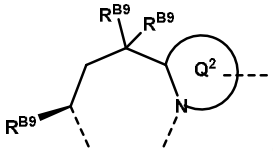

. En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,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

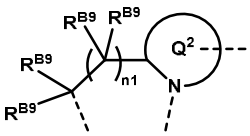
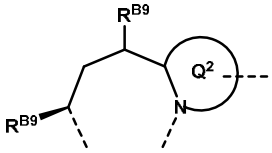
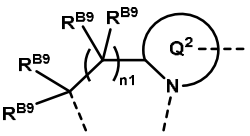

. En algunas modalidades,  es  .

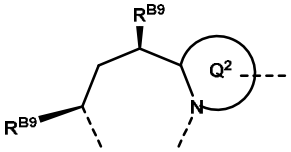
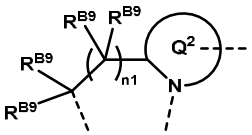
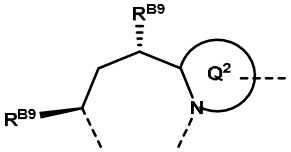
En algunas modalidades,  es  .

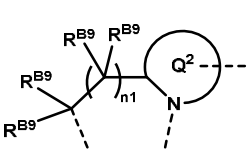
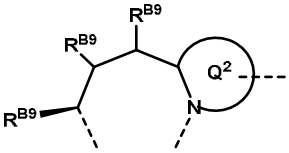
**[186]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6),  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades, 

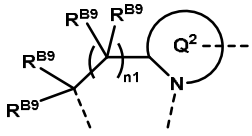
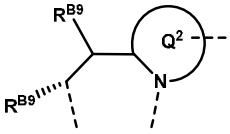
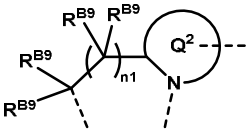
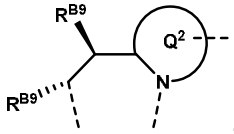
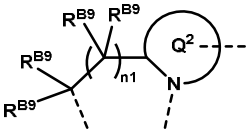
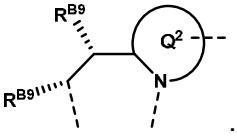

. En algunas modalidades,  es  .

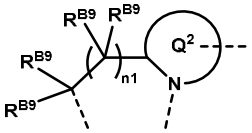
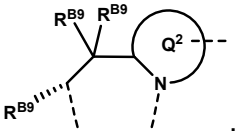
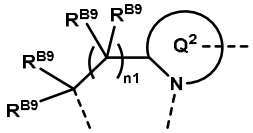
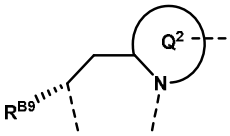
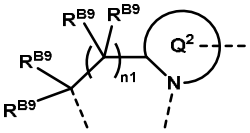
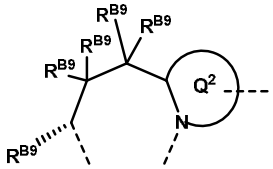
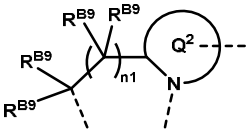
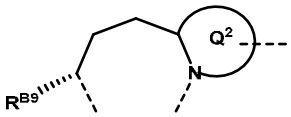
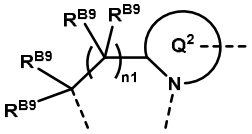
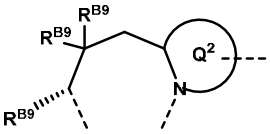
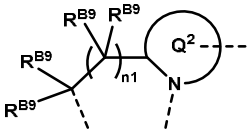
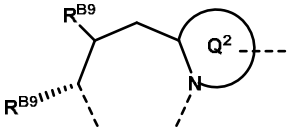
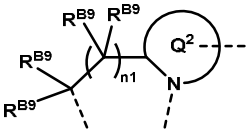
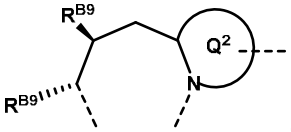
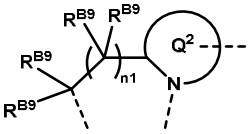
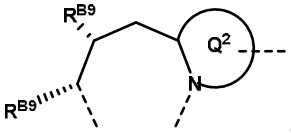
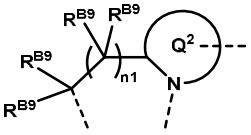
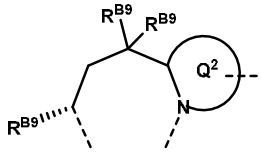
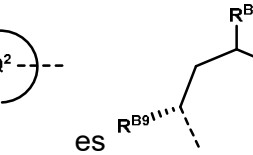
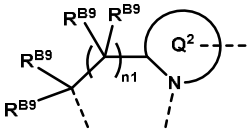
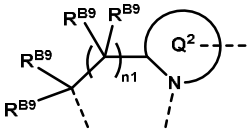
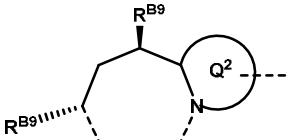
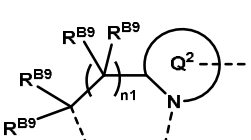
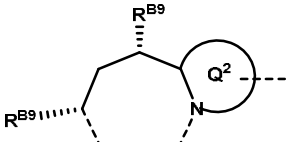
En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,

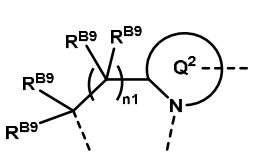
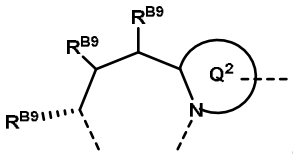
 es  . En algunas modalidades,  es

 . En algunas modalidades,  es  .

En algunas modalidades,  es  .

**[187]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6),  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,

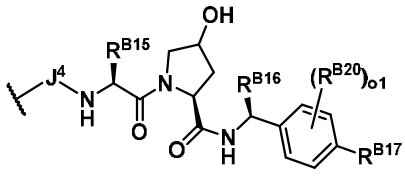
 es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es . En algunas modalidades,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

En algunas modalidades,  es  .

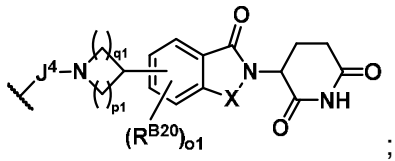
**[188]** En algunas modalidades, solo un $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ unidos al mismo átomo de carbono no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo dos $R^{B9}$ unidos a diferentes átomos de carbono no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo tres $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo cuatro $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo cinco $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, solo seis $R^{B9}$ no contienen hidrógeno. En algunas modalidades, todos los $R^{B9}$ son hidrógeno.

**[189]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es etileno, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es propileno, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es etileno no sustituido. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es propileno no sustituido. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, que se

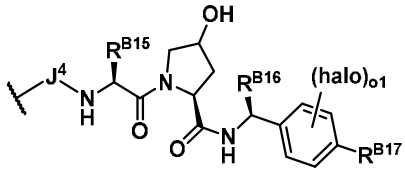
sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es un carbociclo $C_{3-12}$, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es un carbociclo $C_{3-6}$, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es un carbociclo $C_{4-6}$, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es ciclobutileno, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es ciclobutileno.

**[190]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6)), o una sal o solvato de este, DG es  ; en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O). En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1),

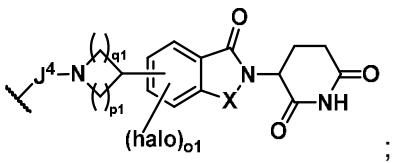
(A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6)), o una sal o solvato de este, DG es



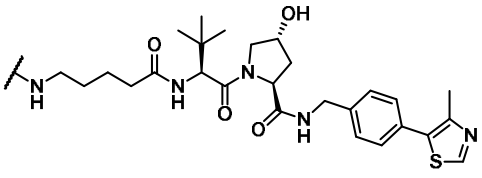
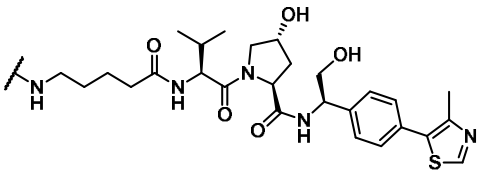
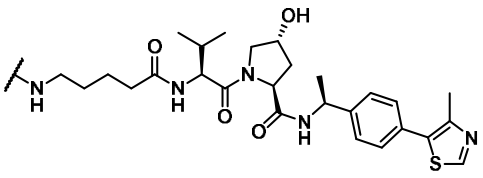
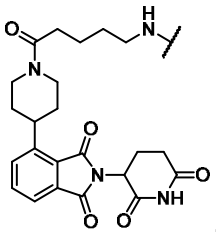
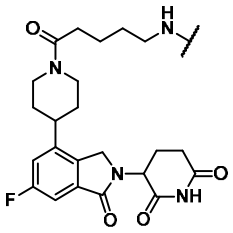
; en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O). En modalidades, DG es



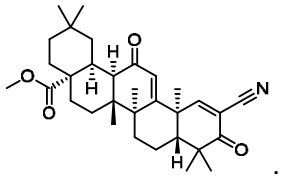
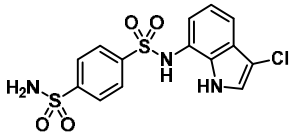
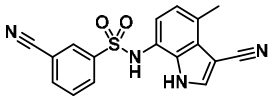
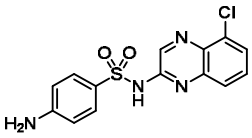
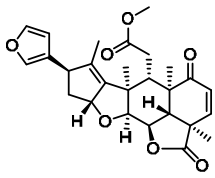
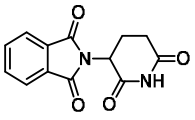
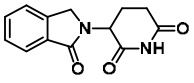
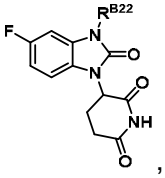
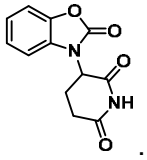
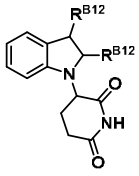
; en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de $-CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, $-CH_3$, y $-CH_2OH$; $R^{B17}$ se selecciona de metiltiazol y metilpirazol; o1 se selecciona de 0 y 1; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1 y 2; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O). En modalidades, DG es

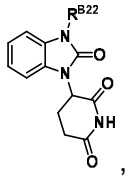
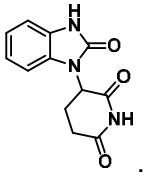
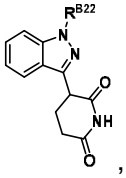
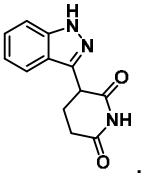
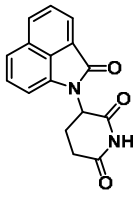
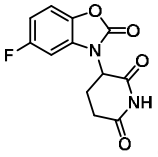
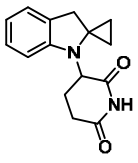


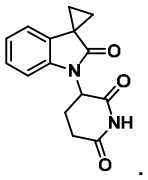
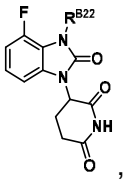
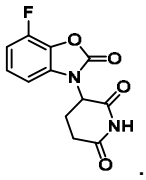
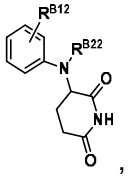
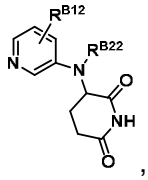
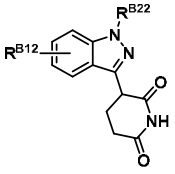
; en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de $-CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, $-CH_3$, y $-CH_2OH$; $R^{B17}$ se selecciona de metiltiazol y metilpirazol; o1 se selecciona de 0 y 1; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1 y 2; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

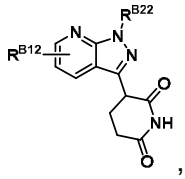
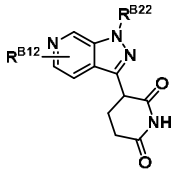
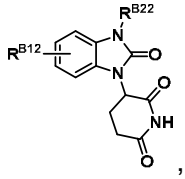
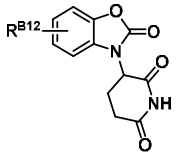
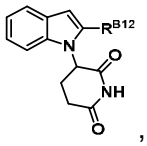
**[191]** En modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6)), o una sal o solvato de este, DG es  . En modalidades, DG es  . En modalidades, DG es  . En modalidades, DG es  . En modalidades, DG es  . En modalidades, DG es

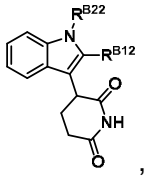
. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de . En modalidades, DG

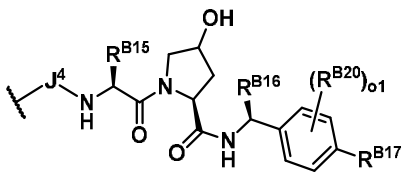
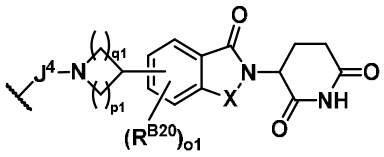
comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto

de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos; y $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de


. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A) o (a), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  . En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos; y $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos; y $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos; y $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier

modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos; y $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos; y $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos; y $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades, DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos. En modalidades,

DG comprende una forma monovalente de  , $R^{B12}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos; y $R^{B22}$ es como se describe para un compuesto de Fórmula (A0), (A), (A1), (a0), (a), y/o (a1), o cualquier modalidad de estos.

**[192]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6), $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es etileno no sustituido; DG se selecciona de  y  ; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O). En modalidades, $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es propileno no sustituido; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este

párrafo. En modalidades, $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es ciclobutileno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

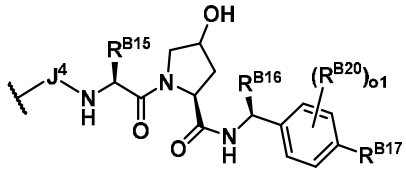
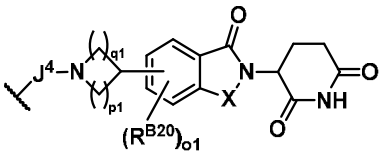
**[193]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5) o (a1-6), $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es etileno no sustituido; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$, y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$, y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es propileno no sustituido; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es ciclobutileno; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$.

**[194]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $J^1$ es -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -C(O)-, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -C(O)-, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es metileno, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -C(O)-, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es metileno no sustituido. En modalidades, $J^1$ es -C(O)-, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es etileno (por ejemplo, -$CH(CH_3)$-), que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En

modalidades, $J^1$ es -C(O)-, $J^2$ es un enlace y $J^3$ es etileno no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH_3)$-). En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es propileno (por ejemplo, -$CH(CH_2CH_3)$-), que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es propileno no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH_2CH_3)$-). En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es butileno (por ejemplo, -$CH(CH(CH_3)_2)$-), que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es butileno no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH(CH_3)_2)$-). En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es metileno, que se sustituye con uno o más carbociclo $C_{3-6}$ no sustituido. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es metileno, que se sustituye con uno o más carbociclo $C_{3-4}$ no sustituido. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es metileno, que se sustituye con uno o más ciclopropilo no sustituido. .En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_2$ (por ejemplo, -$CH(CH_3)$-), que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_2$ no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH_3)$-). En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_3$ (por ejemplo, -$CH(CH_2CH_3)$-), que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_3$ no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH_2CH_3)$-). En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_4$ (por ejemplo, -$CH(CH(CH_3)_2)$-), que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_4$ no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH(CH_3)_2)$-). En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_1$, que se sustituye con uno o más carbociclo $C_{3-6}$ no sustituido. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_1$, que se sustituye con uno o más carbociclo $C_{3-4}$ no sustituido. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_1$, que se sustituye con uno o más ciclopropilo no sustituidos.

**[195]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4),

(A1-5), o (A1-6), $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es metileno no sustituido; DG se selecciona de


y

; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O). En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es etileno no sustituido (por ejemplo, $-CH(CH_3)-$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es propileno no sustituido (por ejemplo, $-CH(CH_2CH_3)-$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es butileno no sustituido (por ejemplo, $-CH(CH(CH_3)_2)-$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es metileno, que se sustituye con un ciclopropilo no sustituido; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

**[196]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5)

o (a1-6), $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es metileno no sustituido; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$, y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$, y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es etileno no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH_3)$-; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es propileno no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH_2CH_3)$-; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es butileno no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH(CH_3)_2)$-; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es metileno, que se sustituye con un ciclopropilo no sustituido; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$.

**[197]** En algunas modalidades, para un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$, y -$OS(O)(N)R^{B4}$. En algunas modalidades, LG es -$OS(O)_2R^{B4}$. En algunas modalidades, LG es -$OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$.

**[198]** En algunas modalidades, LG no es mesilato ni tosilato. En algunas modalidades, LG no es mesilato, triflato ni tosilato. En algunas modalidades, $R^{B4}$ no es -$CH_3$ o *p*-metilfenilo. En algunas modalidades, $R^{B4}$ no es -$CH_3$, $CF_3$ o *p*-metilfenilo. En algunas modalidades, $R^{B4}$ no es -$CH_3$, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con penta, o *p*-metilfenilo. En algunas modalidades, $R^{B4}$ no es -$CH_3$, -$CF_3$, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con penta o *p*-metilfenilo.

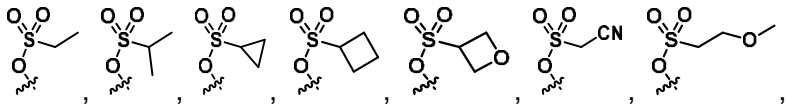
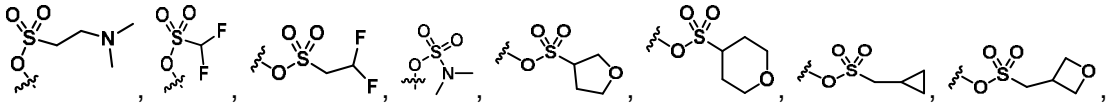
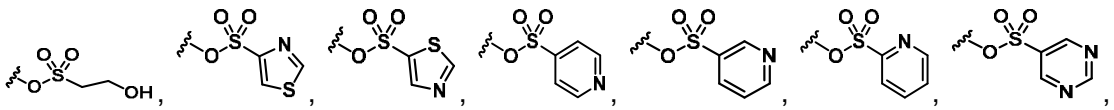
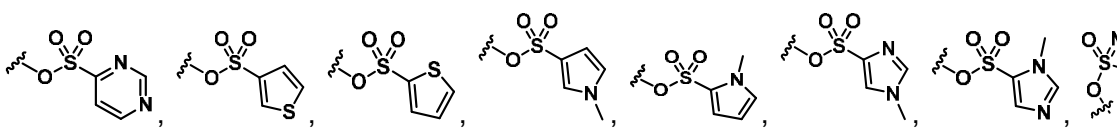
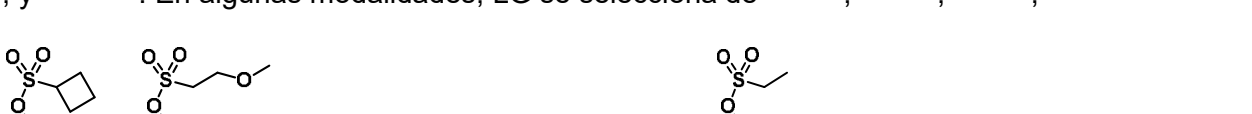
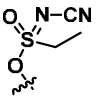
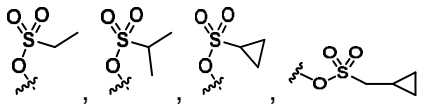
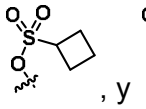
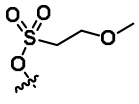
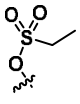
**[199]** En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3),

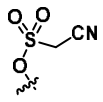
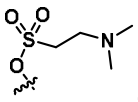
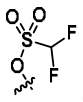
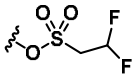
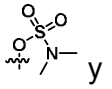
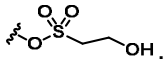
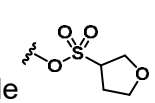
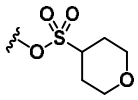
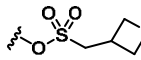
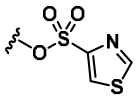
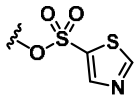
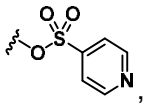
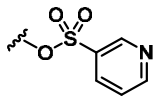
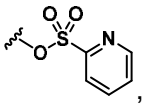
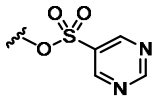
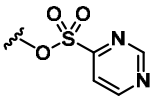
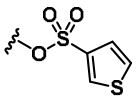
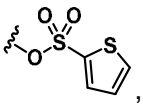
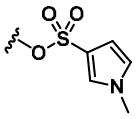
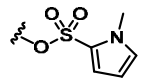
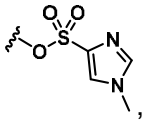
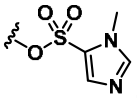
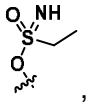
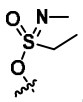
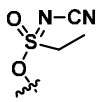
(a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), –(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) y –(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$, en donde el carbociclo $C_{3-12}$ no es fenilo. En algunas modalidades, $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(cicloalquilo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades,

$R^{B4}$ es alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es alquilo $C_{1-6}$, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo o pentilo. En algunas modalidades, $R^{B4}$ se selecciona de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y pentilo. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es etilo. En algunas modalidades, $R^{B4}$ no es metilo, fenilo o *p*-metilfenilo. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es heteroalquilo de 2 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es $-N(R^{B12})(R^{B13})$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es $-NH(R^{B12})$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es $-NH_2$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es -NH(alquilo $C_{1-6}$). En algunas modalidades, $R^{B4}$ es -NH(alquilo $C_{1-3}$). En algunas modalidades, $R^{B4}$ es -NH(alquilo $C_{1-6})_2$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es -NH(alquilo $C_{1-3})_2$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es $-N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es $-N(CH_2CH_3)_2$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es $-NH(CH_2CH_3)$. En algunas modalidades, $R^{B4}$ es $-NH(CH_3)$.

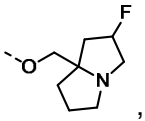
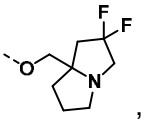
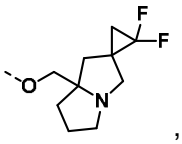
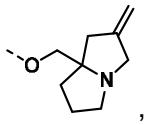
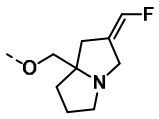
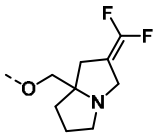
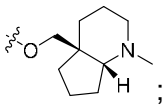
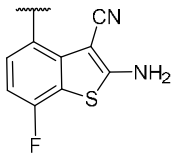
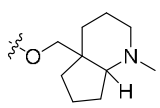
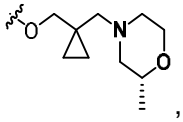
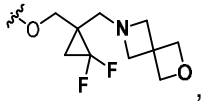
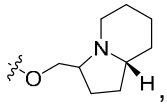
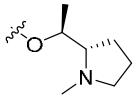
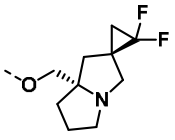
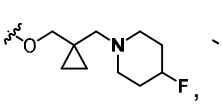
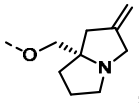
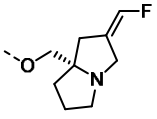
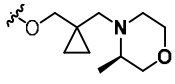
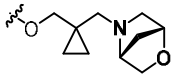
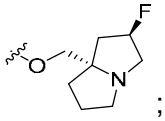
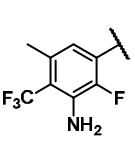
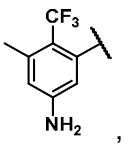
**[200]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B4b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y –(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-

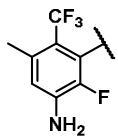
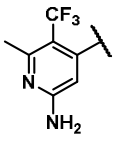
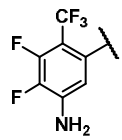
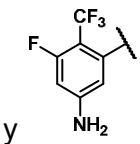
(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(cicloalquilo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ es alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ es alquilo $C_{1-6}$, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo o pentilo. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ se selecciona de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y pentilo. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ es heteroalquilo de 2 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ es hidrógeno. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ es -CN. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ es $-C(O)OR^{B12}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ es $-C(O)R^{B12}$. En algunas modalidades, $R^{B4b}$ es $-S(O)_2R^{B12}$.

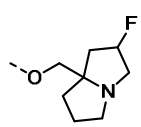
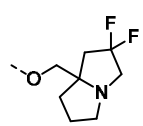
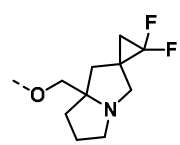
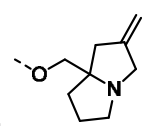
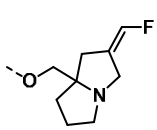
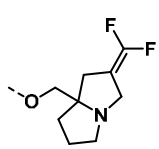
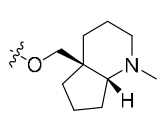
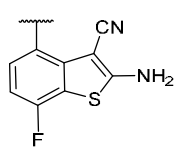
**[201]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), LG se selecciona de  ,  ,  ,  , ,  , y  . En algunas modalidades, LG se selecciona de  ,  , y  . En algunas modalidades, LG es  . En algunas modalidades, LG se

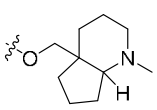
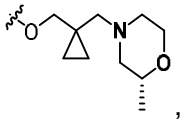
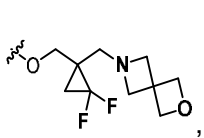
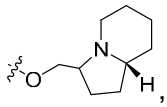
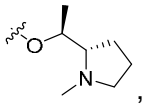
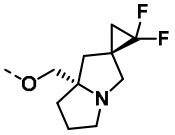
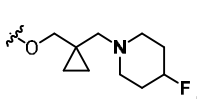
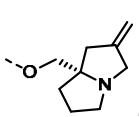
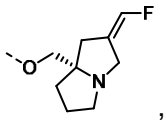
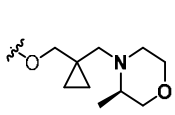
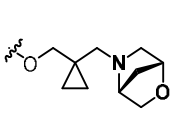
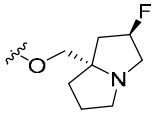
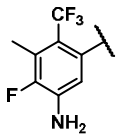
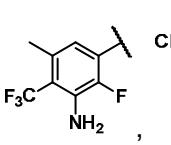
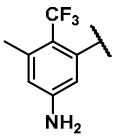
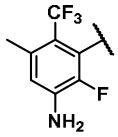
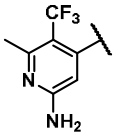
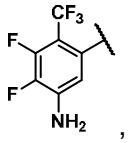
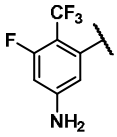
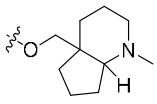
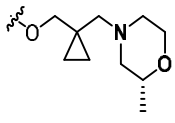
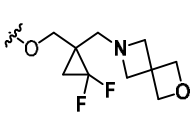
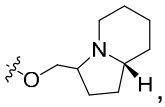
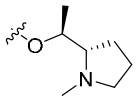
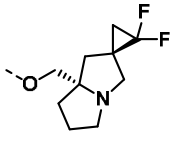
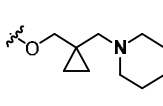
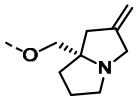
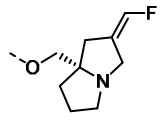
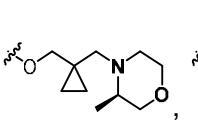
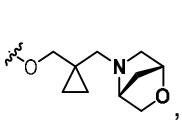
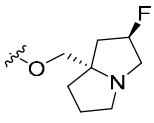
selecciona de  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas modalidades, LG se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, LG se selecciona de  ,  , y  .

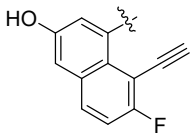
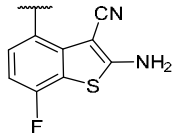
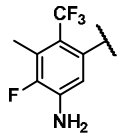
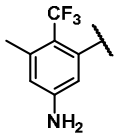
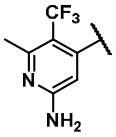
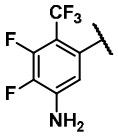
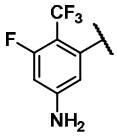
**[202]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-4), (A0-5), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-4), (a0-5), (A), (A-1), (A-2), (A-4), (A-5), (a), (a-1), (a-2), (a-4), (a-5), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-4), (A1-5), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-4), o (a1-5), $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y -CF3; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye

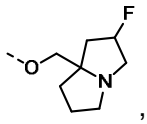
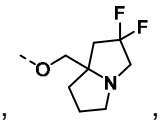
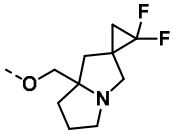
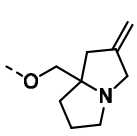
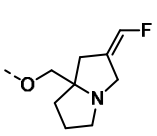
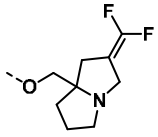
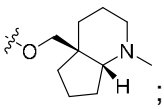
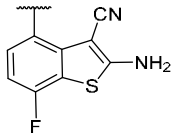
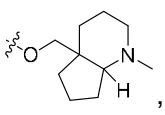
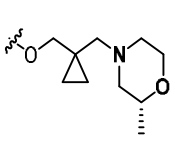
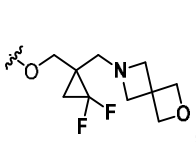
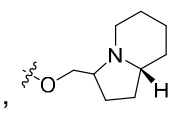
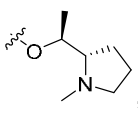
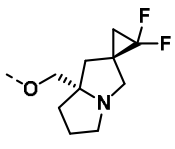
opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de ,  , ,  ,

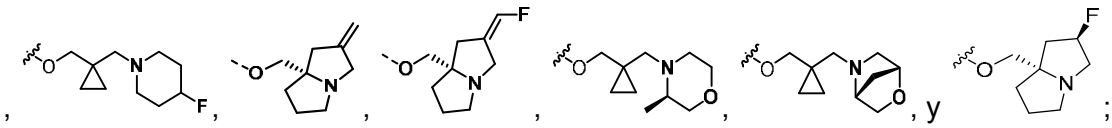
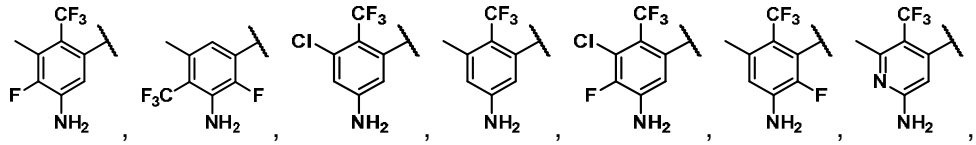
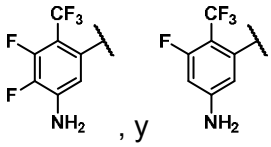
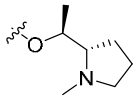
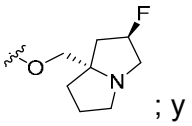
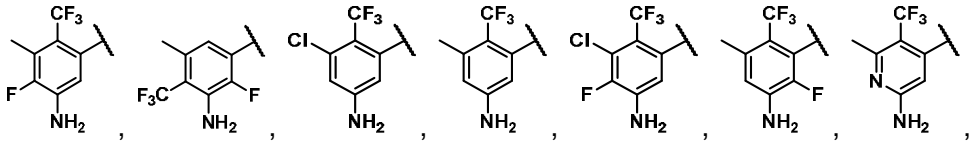
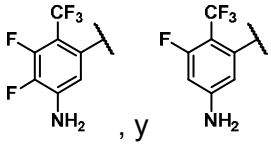
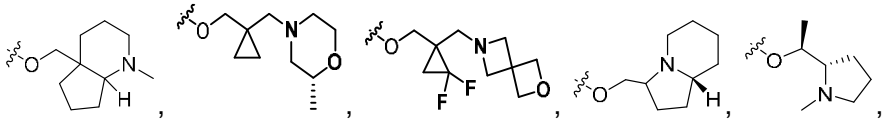
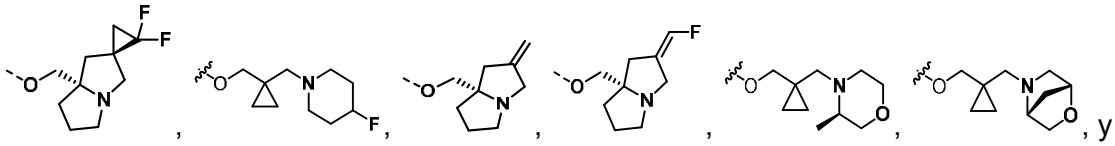
,  ,  ,  , y  ; y $R^{B8}$ es halógeno.

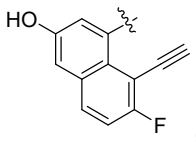
**[203]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-4), (A0-5), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-4), (a0-5), (A), (A-1), (A-2), (A-4), (A-5), (a), (a-1), (a-2), (a-4), (a-5), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-4), (A1-5), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-4), o (a1-5), $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es

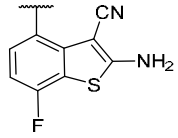
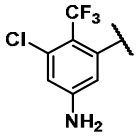
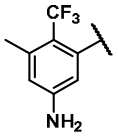
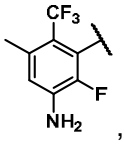
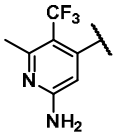
cloro o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , ,  , ,  ,  ,  , y  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $^{RB6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros

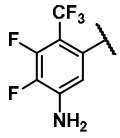
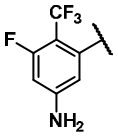
se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  , , ,  , , ,  ,  , y  .

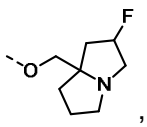
**[204]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-4), (A0-5), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-4), (a0-5), (A), (A-1), (A-2), (A-4), (A-5), (a), (a-1), (a-2), (a-4), (a-5), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-4), (A1-5), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-4), o (a1-5), $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  .

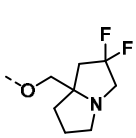
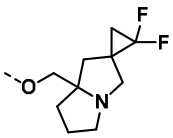
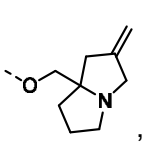
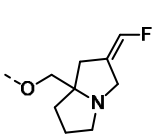
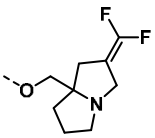
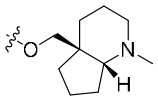
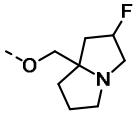
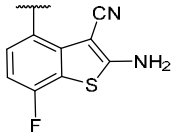
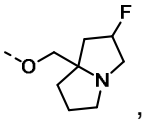
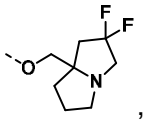
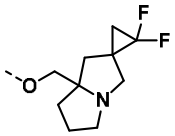
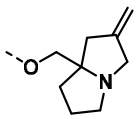
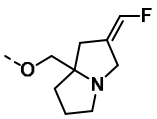
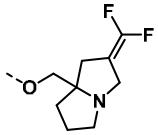
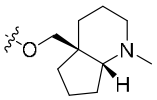
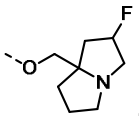
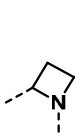
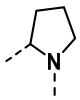
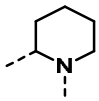
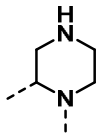
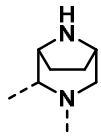
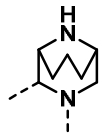
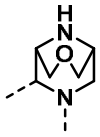
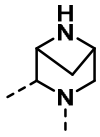
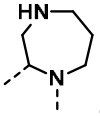
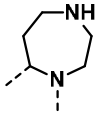
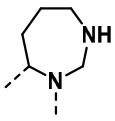
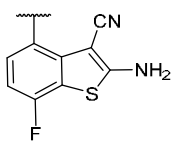
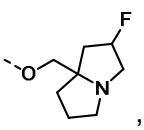
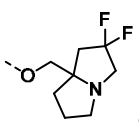
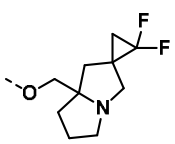
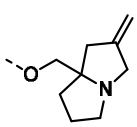
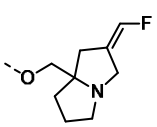
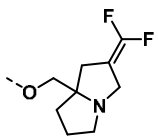
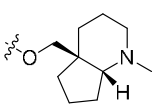
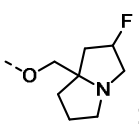

; y $R^{B7}$ se selecciona de 

. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y 
; y $R^{B7}$ se selecciona de 

. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de 

. En algunas modalidades, $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada

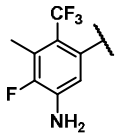
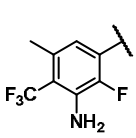
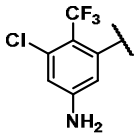
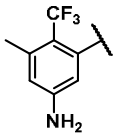
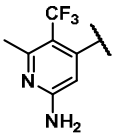
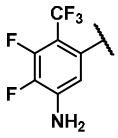
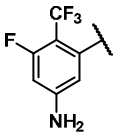
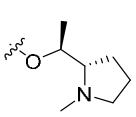
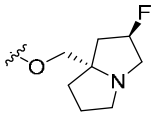
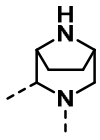
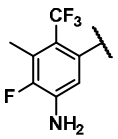
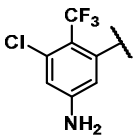
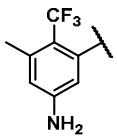
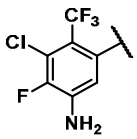
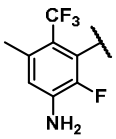
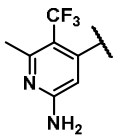
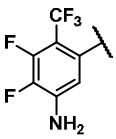
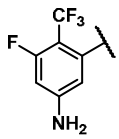
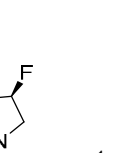
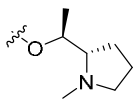
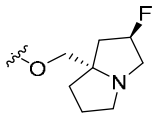
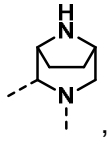
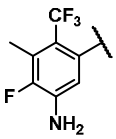
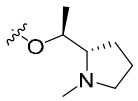
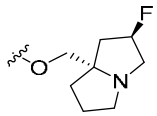
aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,

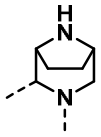
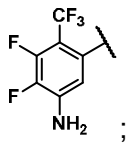
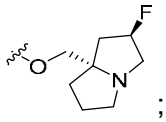
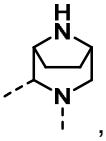
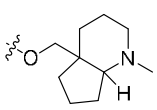
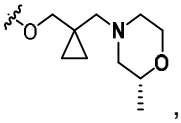
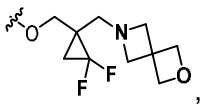
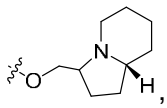
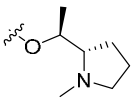
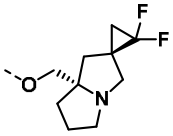
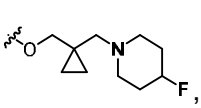
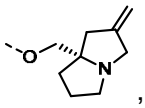
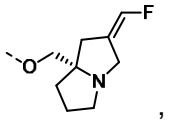
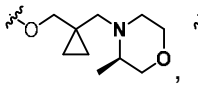
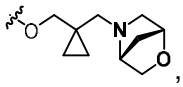
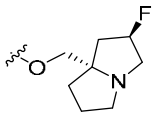
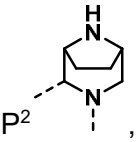
 , , ,  ,  , ,  ,  ,

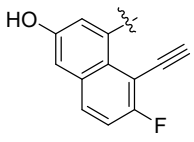
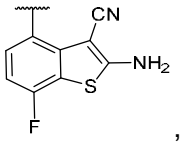
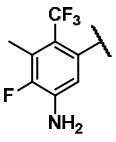
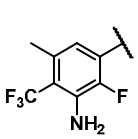
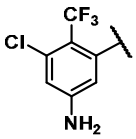
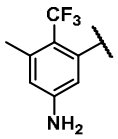
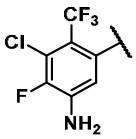
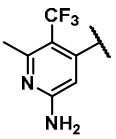
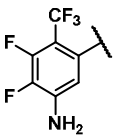
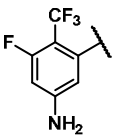
 , y  .

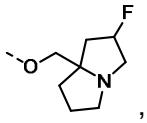
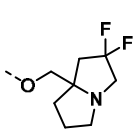
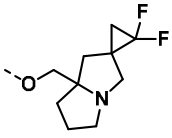
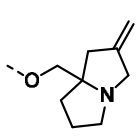
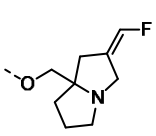
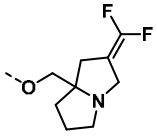
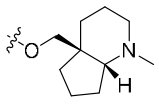
**[205]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ es heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; y $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 7 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,

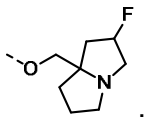
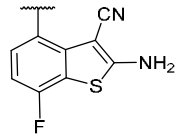
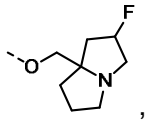
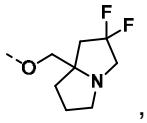
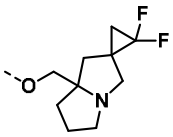
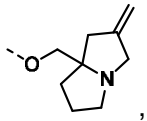
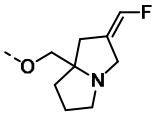
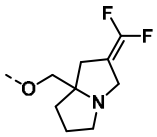
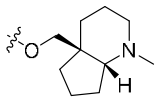
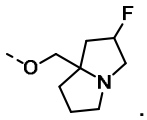
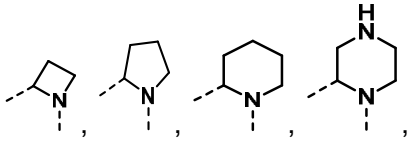
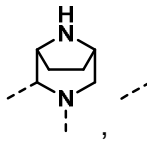
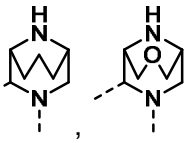
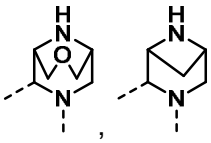
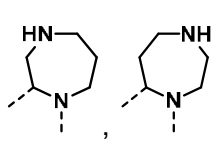
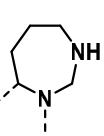
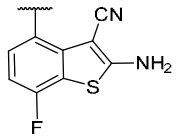
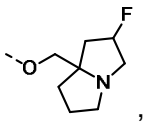
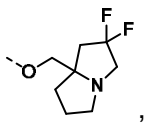
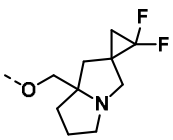
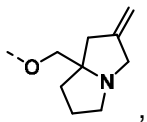
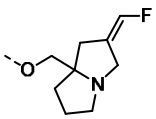
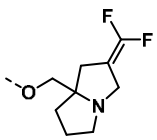
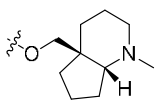
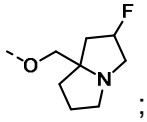
 ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  ; y $Z^1$ es

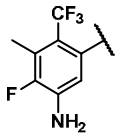
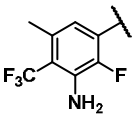
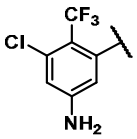
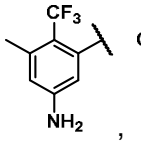
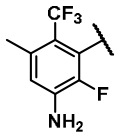
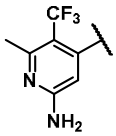
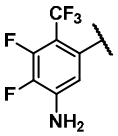
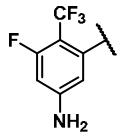
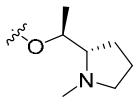
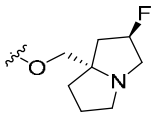
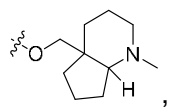
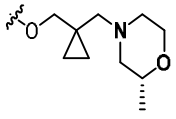
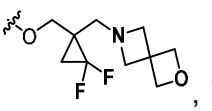
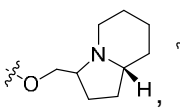
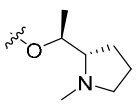
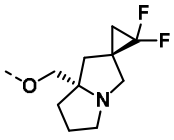
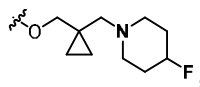
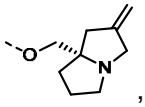
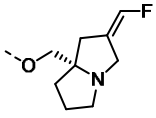
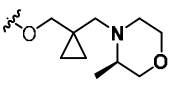
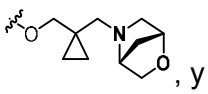
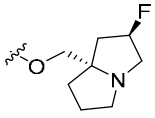
N. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  y  . En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$  , opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y $Z^1$ es N. En algunas

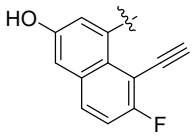
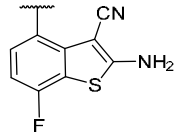
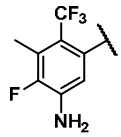
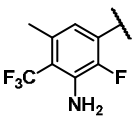
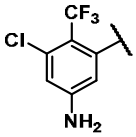
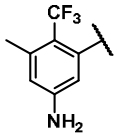
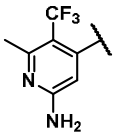
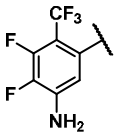
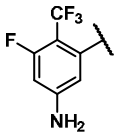
modalidades, $Q^2$  , opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ es  ; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$  , opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $Z^1$ es N; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $P^2$  , opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $Z^1$ es N; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno,

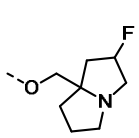
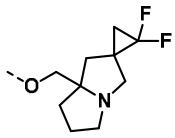
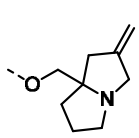
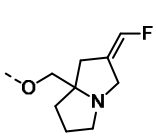
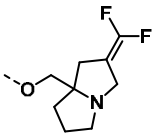
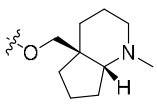
halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , y .

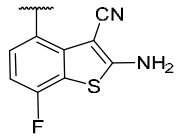
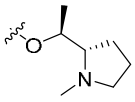
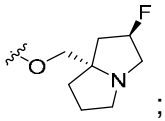
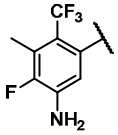
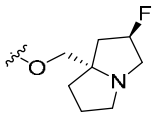
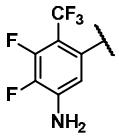
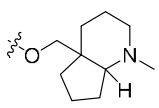
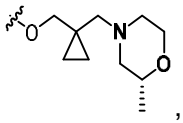
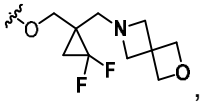
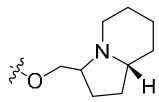
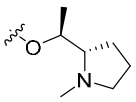
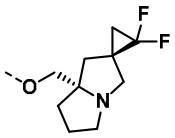
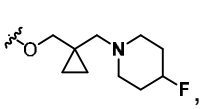
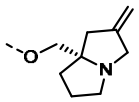
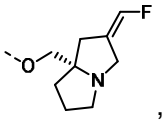
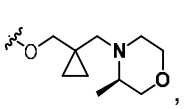
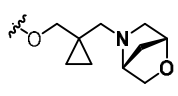
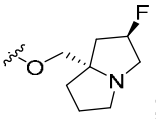
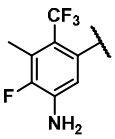
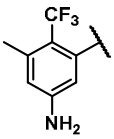
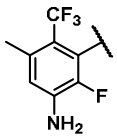
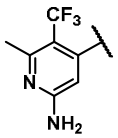
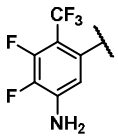
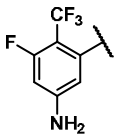
**[206]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ es heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; y $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 7 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como

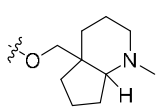
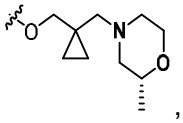
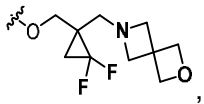
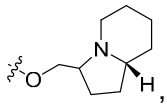
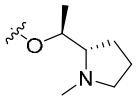
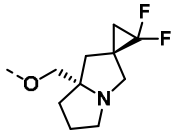
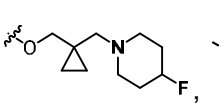
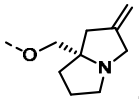
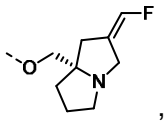
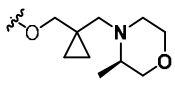
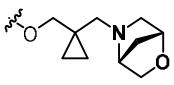
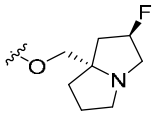
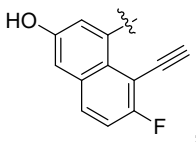
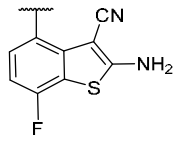
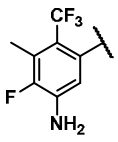
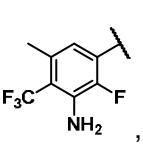
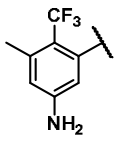
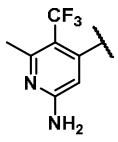
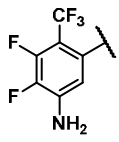
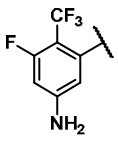

. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  ; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye

opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  y  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados

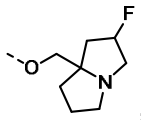
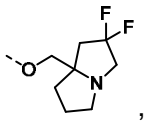
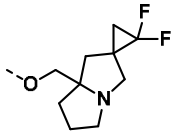
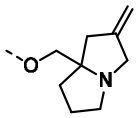
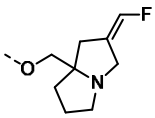
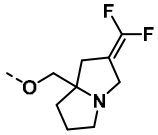
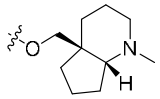
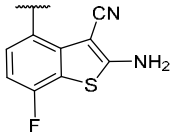
independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  , y  .

**[207]** En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  , ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ es


; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B2}$ es  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  , , ,  , ,  ,  ,  , y  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es

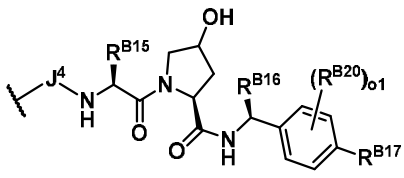
halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , ,  , , ,  ,  , y  .

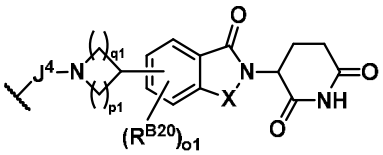
**[208]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-3), (A0-4), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-3), (a0-4), (a0-6), (A), (A-1), (A-3), (A-4), (A-6), (a), (a-1), (a-3), (a-4), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-3), (A1-4), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-3), (a1-4), o (a1-6), $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es halógeno. En modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo,

cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro.

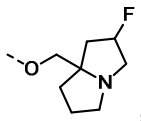
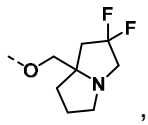
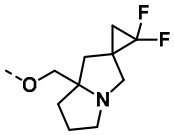
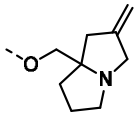
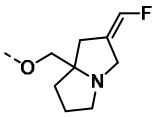
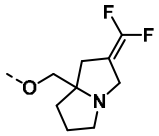
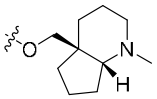
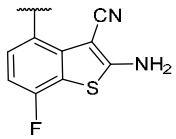
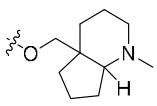
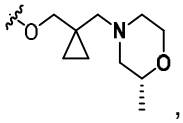
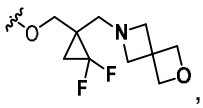
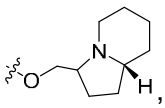
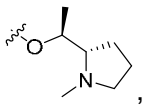
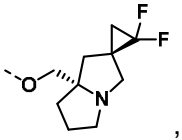
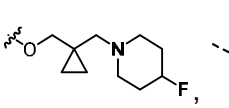
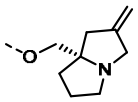
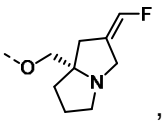
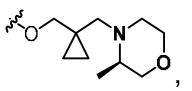
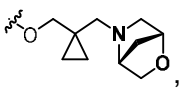
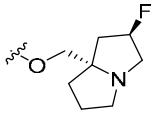
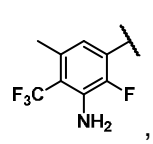
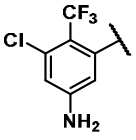
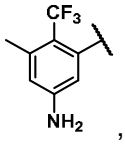
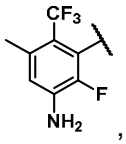
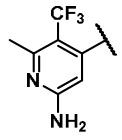
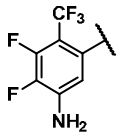
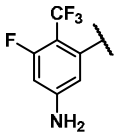
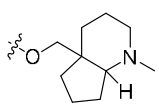
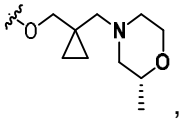
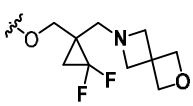
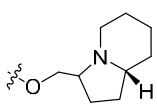
**[209]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-3), (A0-4), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-3), (a0-4), (a0-6), (A), (A-1), (A-3), (A-4), (A-6), (a), (a-1), (a-3), (a-4), (a-6), (A1), (A1-1), (A1-3), (A1-4), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-3), (a1-4), o (a1-6), $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro.

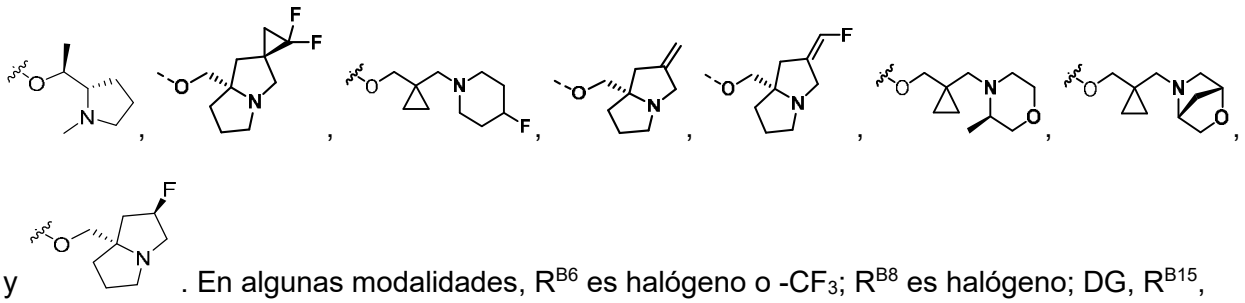
**[210]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A), (A-1), (A-2), (A1), (A1-1) o (A1-2), $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de  y

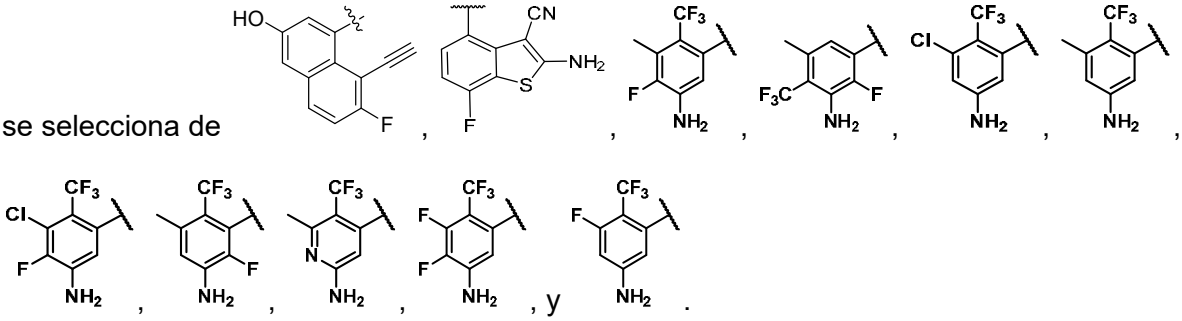


, en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X se describen anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o

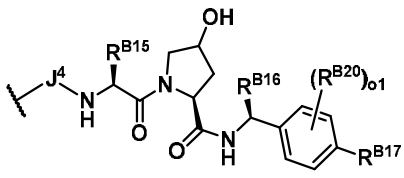
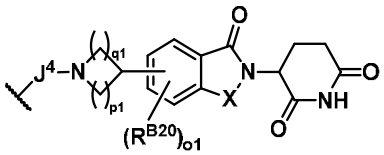
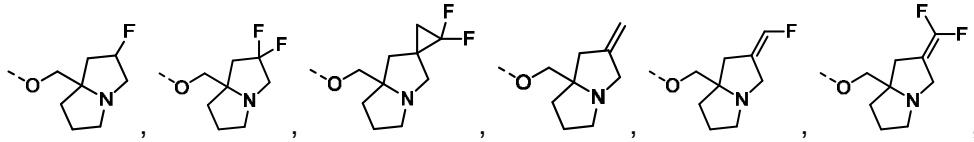
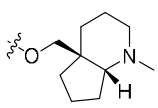
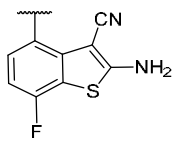
más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , y  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B8}$ es halógeno; DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,

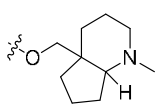
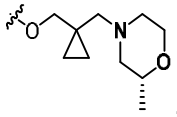
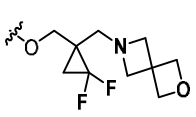
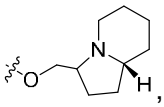
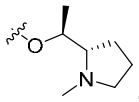
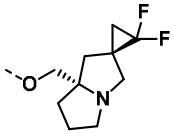
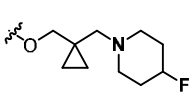
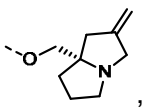
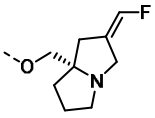
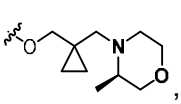
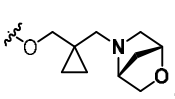
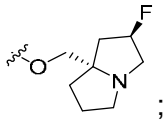
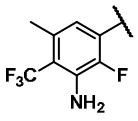
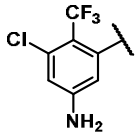
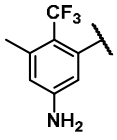
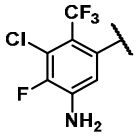
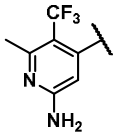
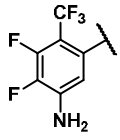
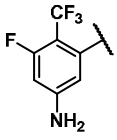


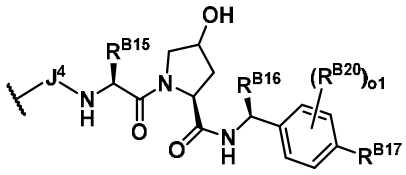
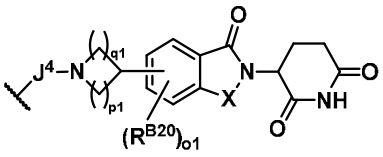
y . En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B8}$ es halógeno; DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de

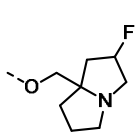
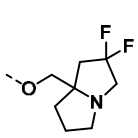
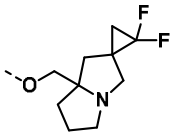
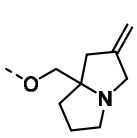
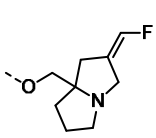
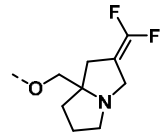
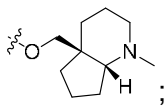


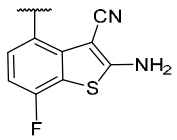
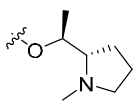
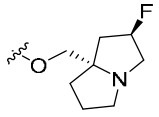
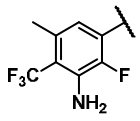
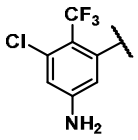
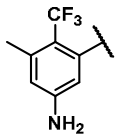
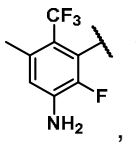
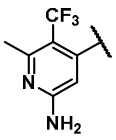
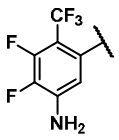
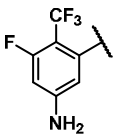
**[211]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A), (A-1), (A-2), (A1), (A1-1) o (A1-2), $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describe anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye

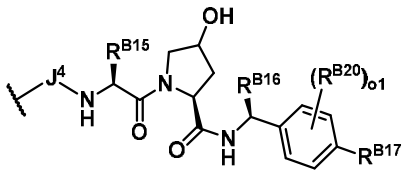
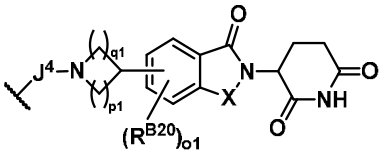
opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas

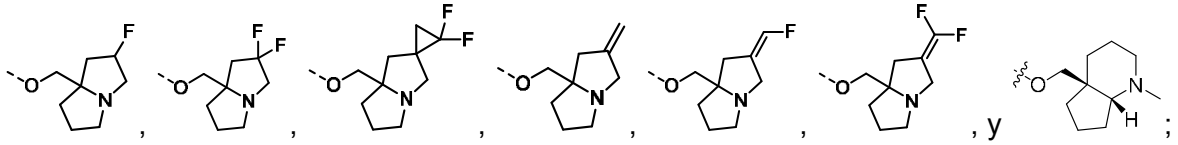
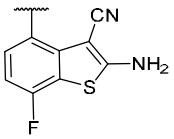
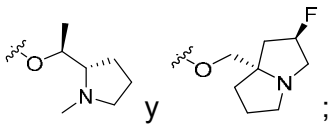
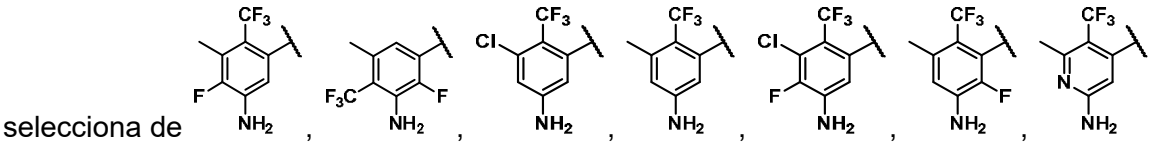
modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona entre fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , y  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

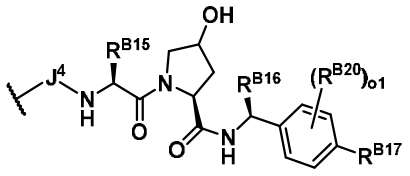
**[212]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A), (A-1), (A-2), (A1), (A1-1) o (A1-2)), $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se

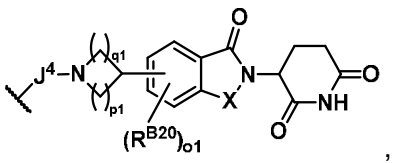
selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B7}$ es  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , y  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

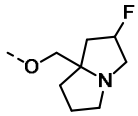
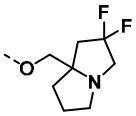
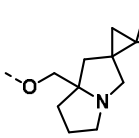
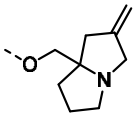
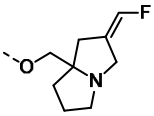
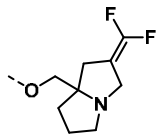
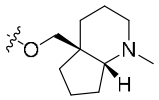
**[213]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-3), (A0-6), (A), (A-1), (A-3), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-3) o (A1-6), $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1

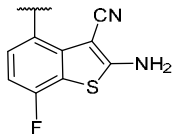
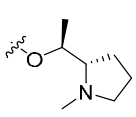
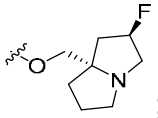
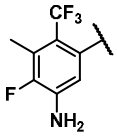
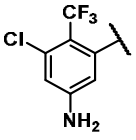
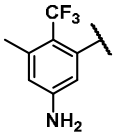
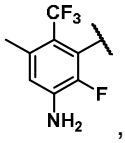
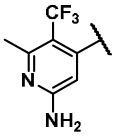
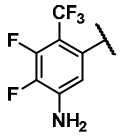
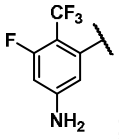
y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ; $R^{B7}$ es  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ; $R^{B7}$ se selecciona de  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

**[214]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A), (A-1), (A-2), (A1), (A1-1) o (A1-2), $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de  y

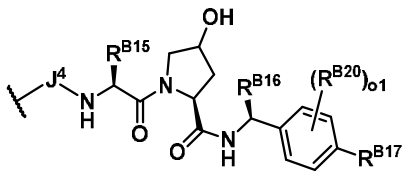
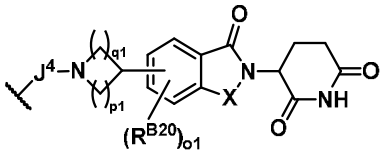


, en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona

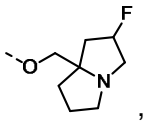
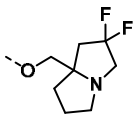
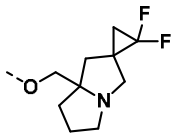
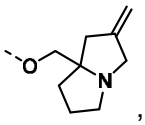
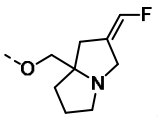
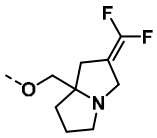
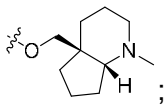
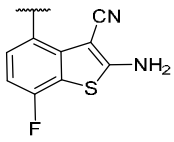
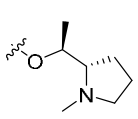
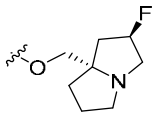
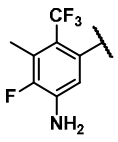
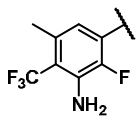
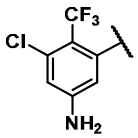
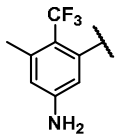
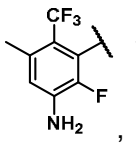
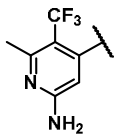
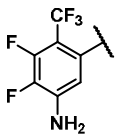
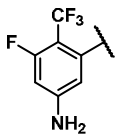
de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B7}$ es  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  , ,  ,  ,  , y  ;

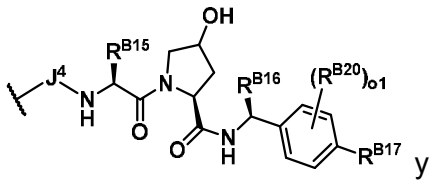
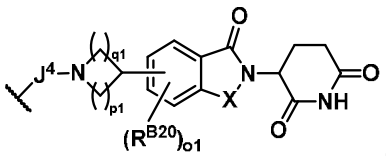
$R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

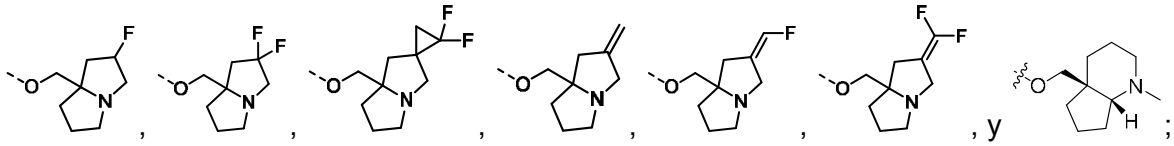
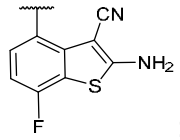
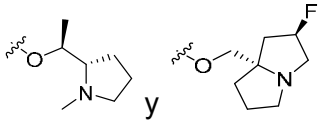
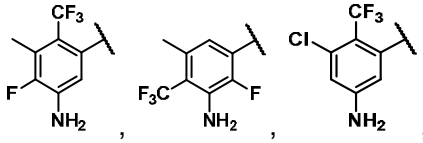
**[215]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6), $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de  y  ,

en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de

hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B7}$ es  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , y  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$,

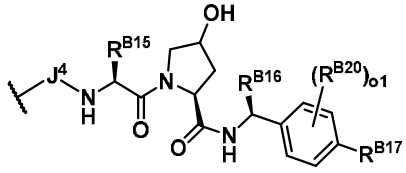
$R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

**[216]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-4), (A0-5), (A), (A-4), (A-5), (A1), (A1-4), o (A1-5), $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), en donde alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), en donde alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió

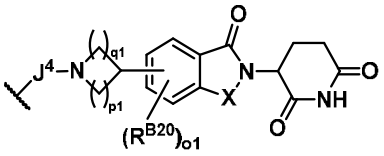
anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ se selecciona de fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

**[217]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-4), (A0-5), (A), (A-4), (A-5), (A1), (A1-4) o (A1-5), $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona

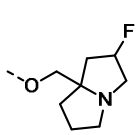
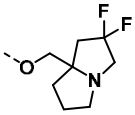
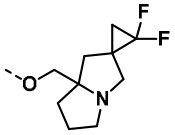
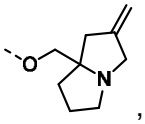
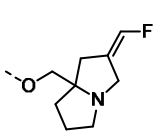
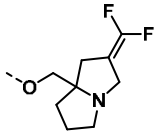
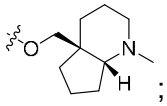
de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de

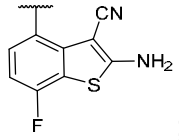
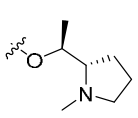
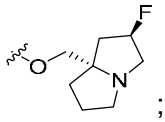
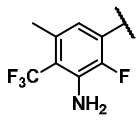
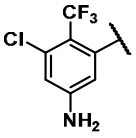
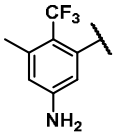
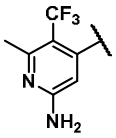
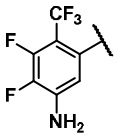
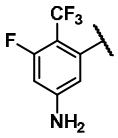



y

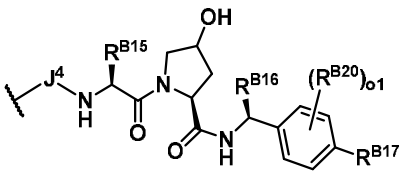
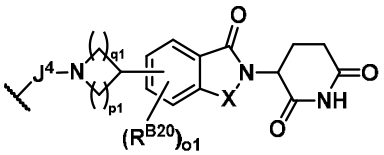
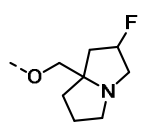
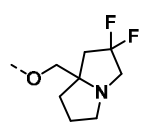
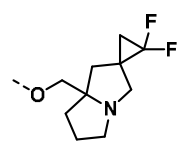
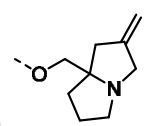
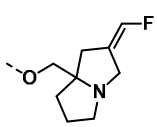
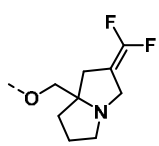
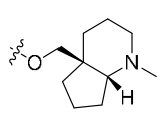
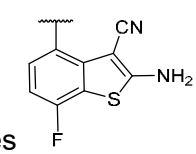


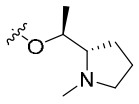
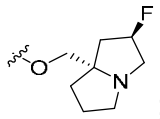
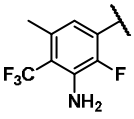
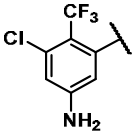
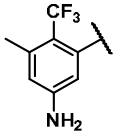
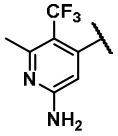
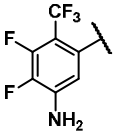
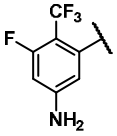

, en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; RB8 se selecciona de hidrógeno y halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ se selecciona de fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye

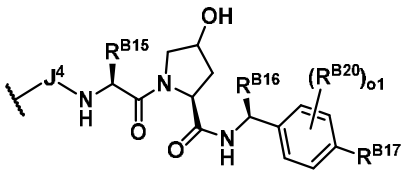
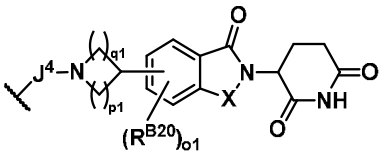
opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

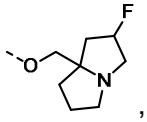
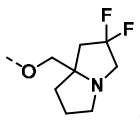
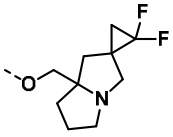
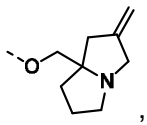
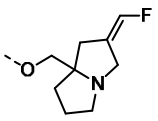
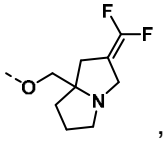
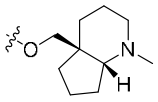
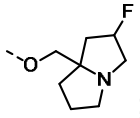
$R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  , , ,  ,  , y  ; $R^{B8}$ es halógeno; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

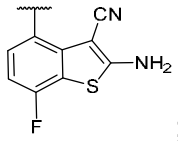
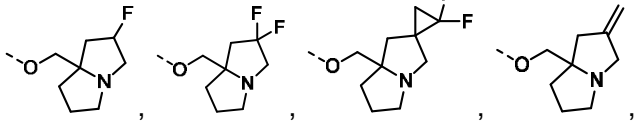
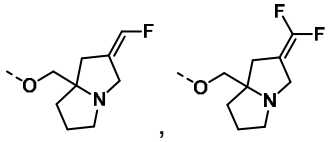
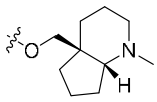
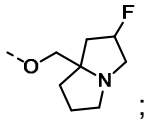
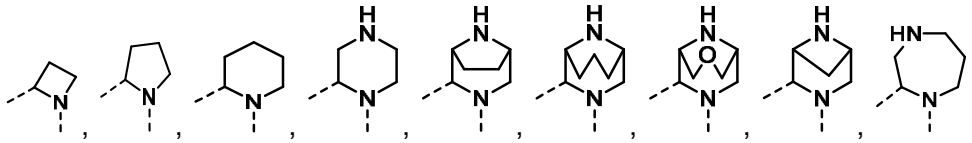
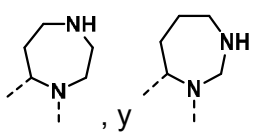
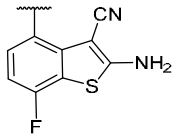
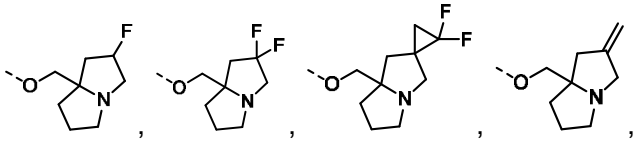
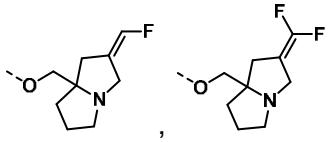
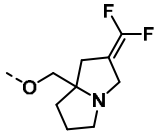
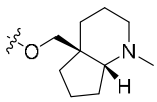
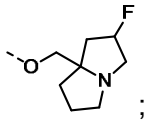
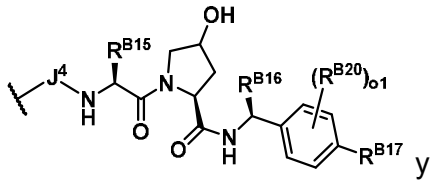
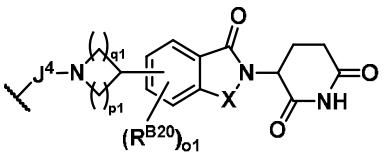
**[218]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-4), (A0-5), (A), (A-4), (A-5), (A1), (A1-4) o (A1-5), $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; DG se selecciona de

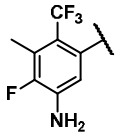
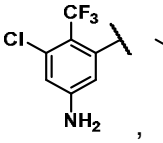
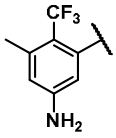
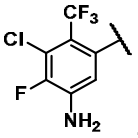
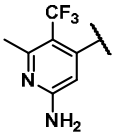
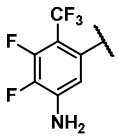
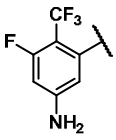
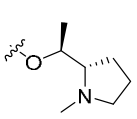
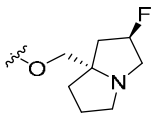
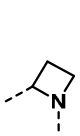
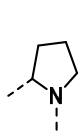
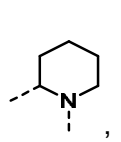
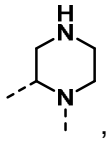
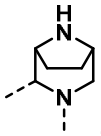
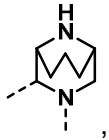
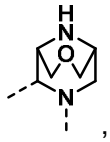
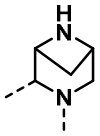
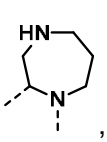
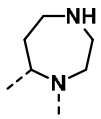
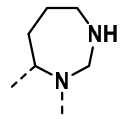
 y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B7}$ es  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió

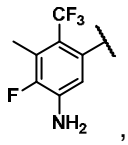
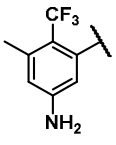
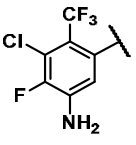
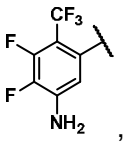
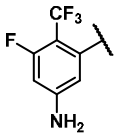
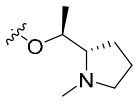
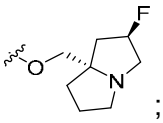
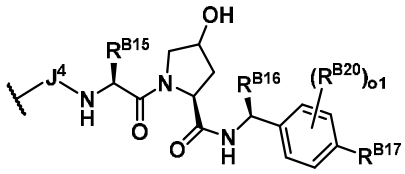
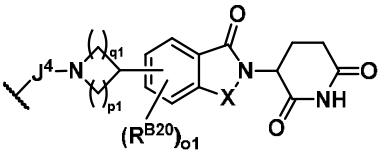
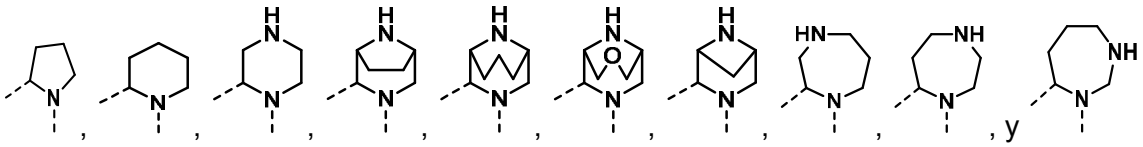
anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  , , ,  ,  , y  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

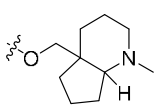
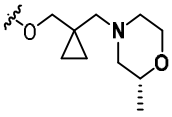
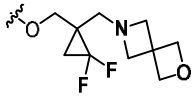
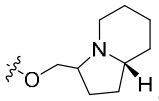
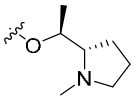
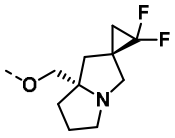
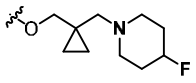
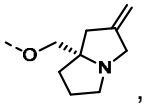
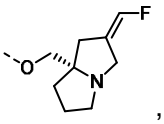
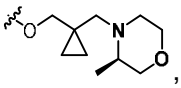
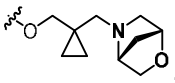
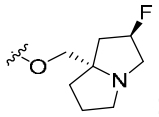
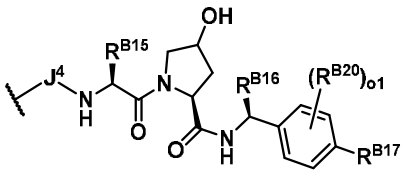
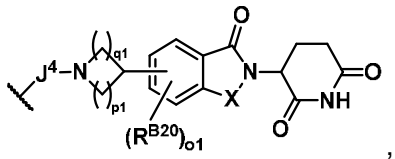
**[219]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5) o (A1-6), $Q^2$ es un heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$,

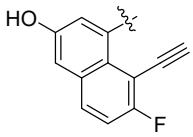
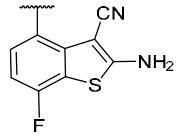
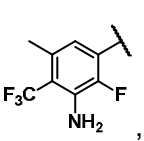
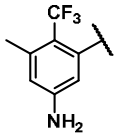
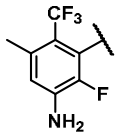
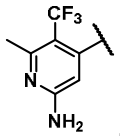
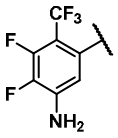
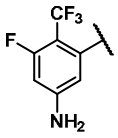
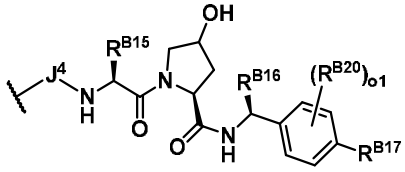
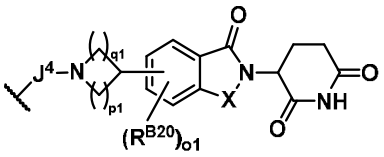
en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 7 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , , y  , tal como  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  , y , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  , tal como  ; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-}$

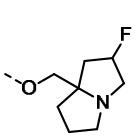
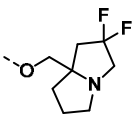
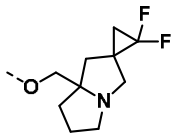
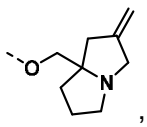
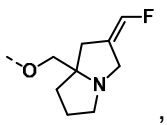
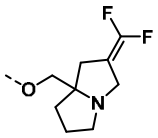
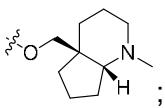
$_{8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  ,  , ,  ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona

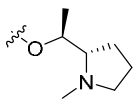
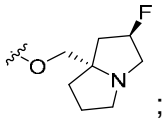
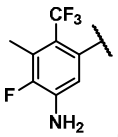
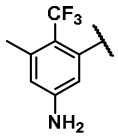
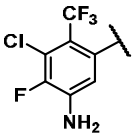
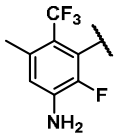
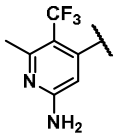
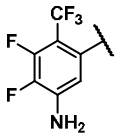
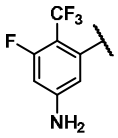
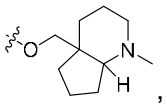
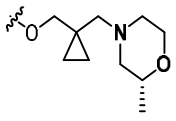
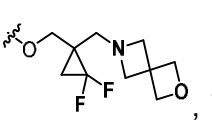
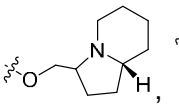
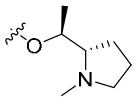
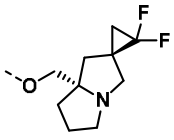
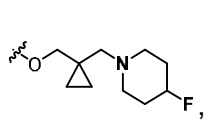
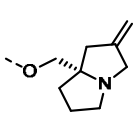
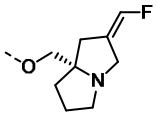
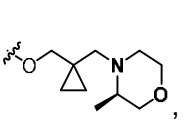
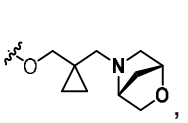
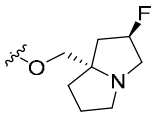
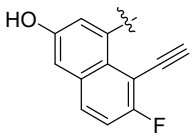
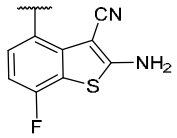
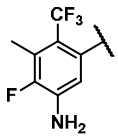
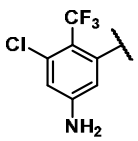
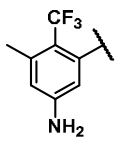
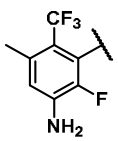
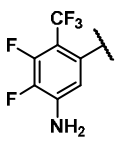
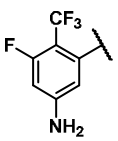
de  , , ,  ,  , , ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$ carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, and $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más RB20; RB17 se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C1-3, carbociclo C3-6, heterociclo de 4 a 6 miembros, y -S(O)2CH3, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de ,  , y , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se

sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados

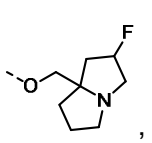
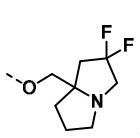
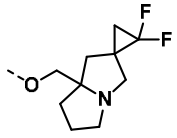
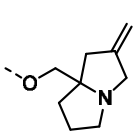
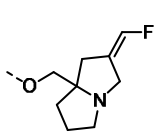
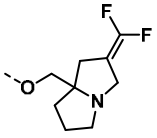
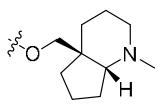
independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , ,  , ,  , ,  ,  ,  , y  ; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $Z^1$ es N.

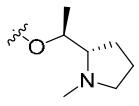
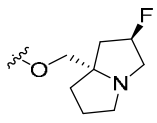
**[220]** En algunas modalidades, para un compuesto de Formula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), or (a1-6), $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-

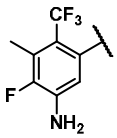
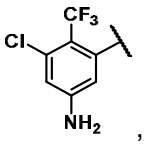
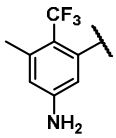
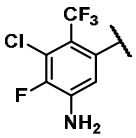
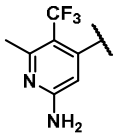
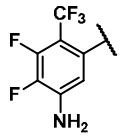
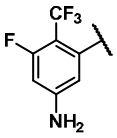
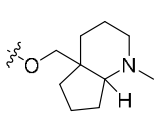
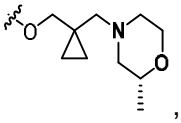
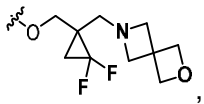
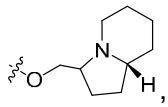
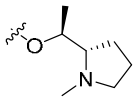
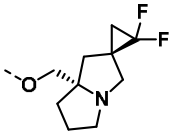
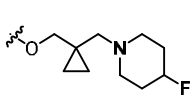
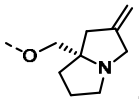
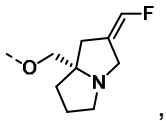
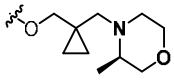
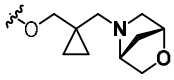
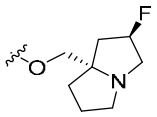
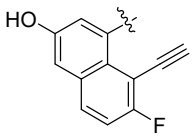
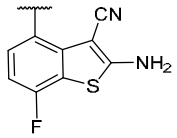
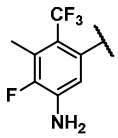
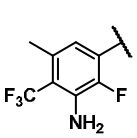
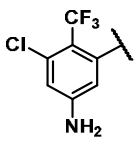
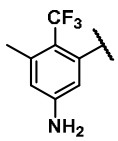
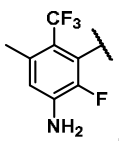
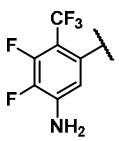
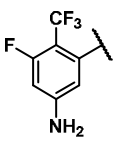
(carbociclo $C_{3-12}$), en donde alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), en donde alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se

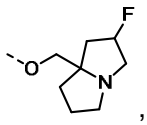
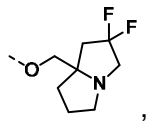
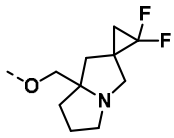
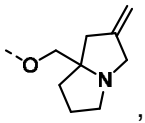
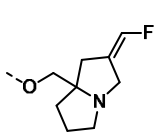
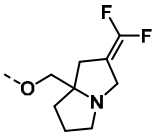
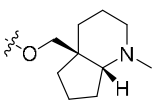
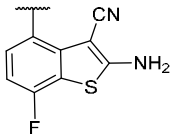
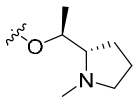
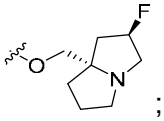
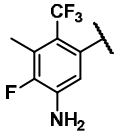
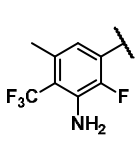
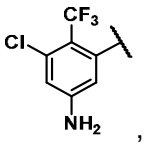
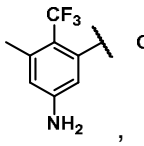
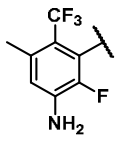
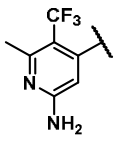
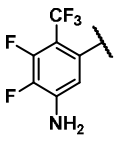
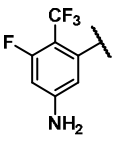
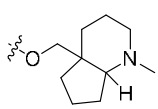
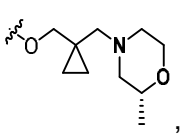
selecciona de  y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  , , ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $R^{B8}$ es fluoro; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $R^{B8}$ es fluoro; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  , ,  ,  , ,  , ,  , y  .

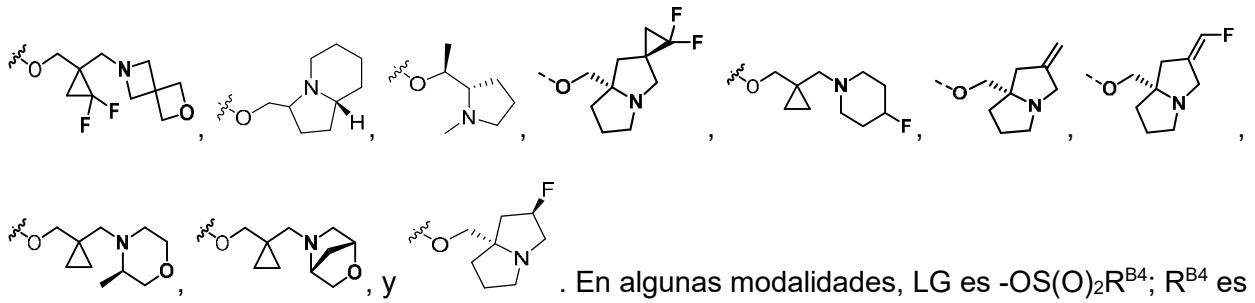
**[221]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5) o (a1-6), $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de


,

,

,

,

,

, y

; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de

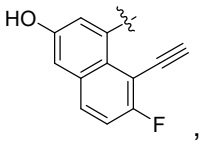

y

; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y

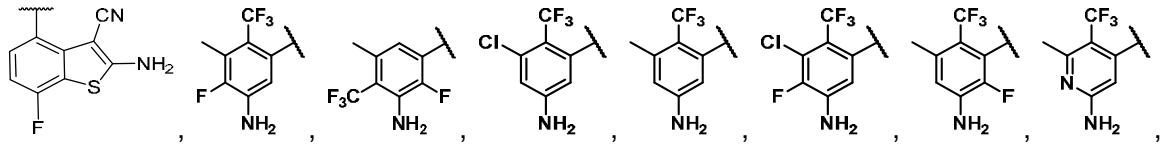
ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  ,  , ,  ,  , y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,  , y  .

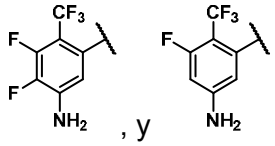
**[222]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ i se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $R^{B8}$ es fluoro; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,



. En algunas modalidades, LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $R^{B8}$ es fluoro; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de





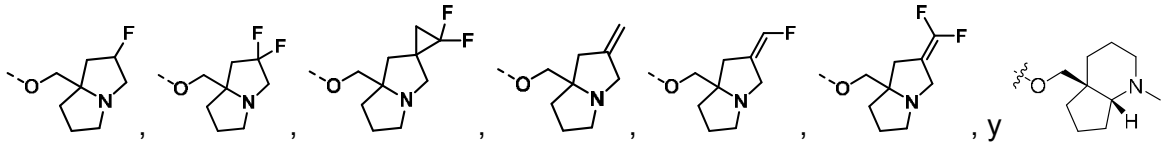
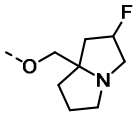
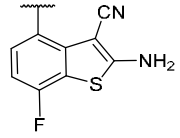
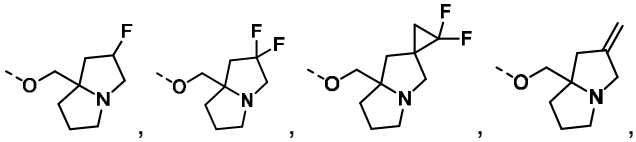
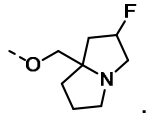
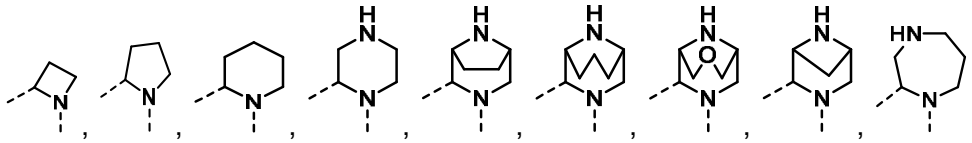


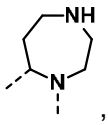
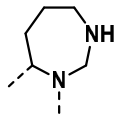
, y

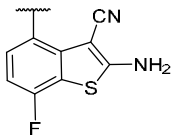
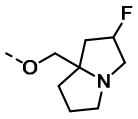
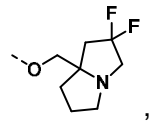
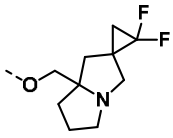
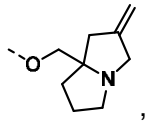
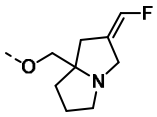
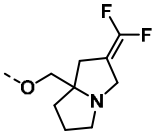
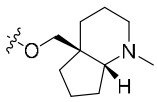
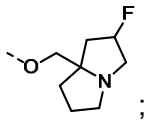
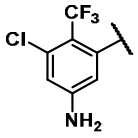
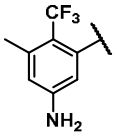
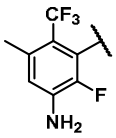
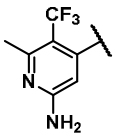
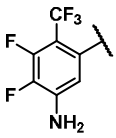
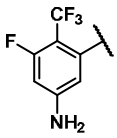
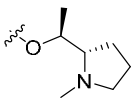
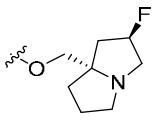


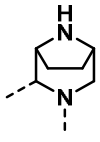
.

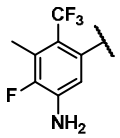
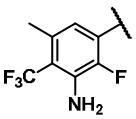
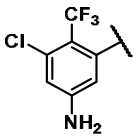
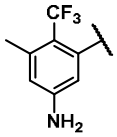
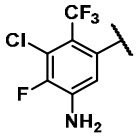
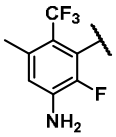
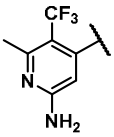
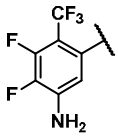
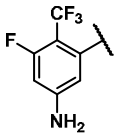
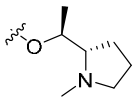
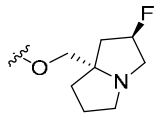
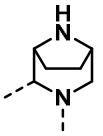
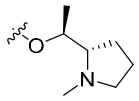
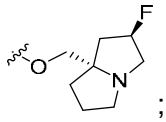
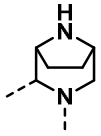
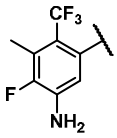
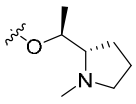
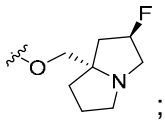
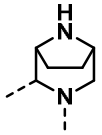
**[223]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ es heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 7 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; y $R^{B4}$

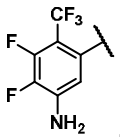
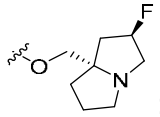
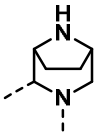
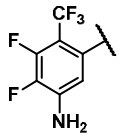
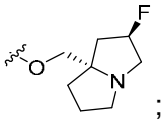
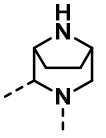
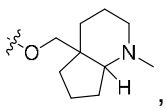
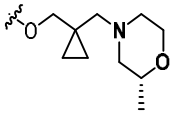
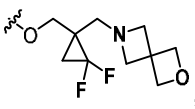
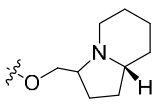
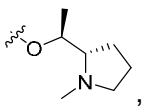
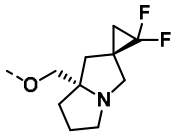
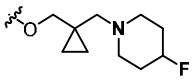
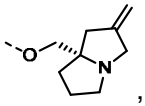
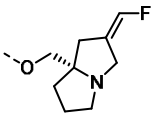
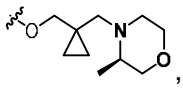
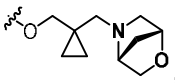
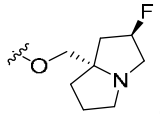
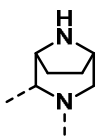
es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B2}$ se selecciona de  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ no se sustituye de alquilo $C_{2-4}$; y $R^{B2}$ se selecciona  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  .



, y , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es

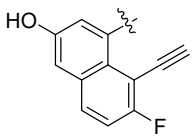
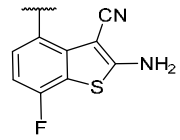
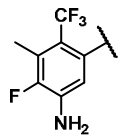
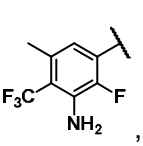
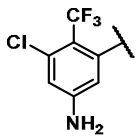
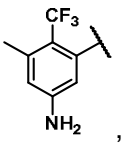

; $R^{B2}$ se selecciona de 
, 
, 
, 
, 
, 
, y 
, tal como 
; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de
,
, 
, 
,
, 
, 
, 
, y 
; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B2}$ se selecciona de 
y 
. En algunas modalidades, $Q^2$ se

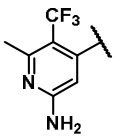
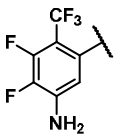
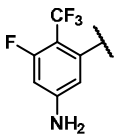

sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es un carbociclo de $C_{3-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es

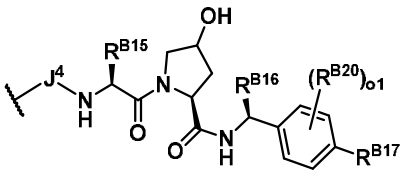
alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ,; $R^{B2}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ,; $R^{B2}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es un carbociclo $C_{3-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es un carbociclo $C_{3-4}$ no sustituido; $Z^1$ es N ; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más

$R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es un carbociclo $C_{3-4}$ no sustituido; $Z^1$ es N ; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de

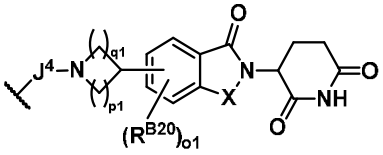







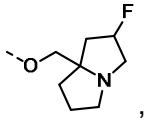
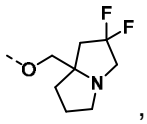
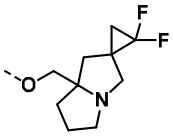
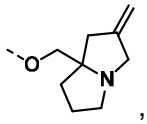
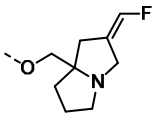
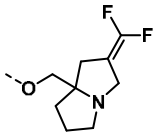
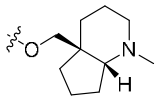
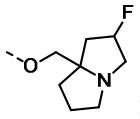
**[224]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5) o (A1-6), $Q^2$ es un heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; DG se selecciona de

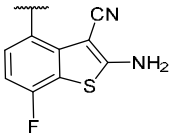
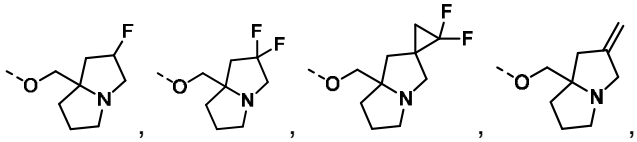
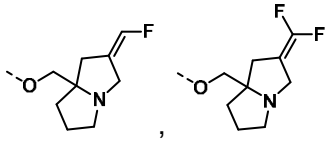
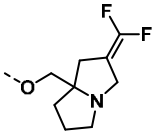
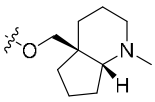
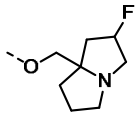
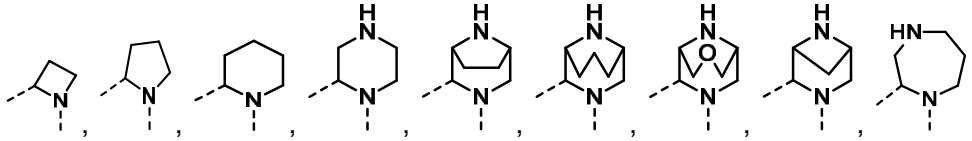
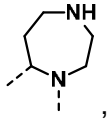
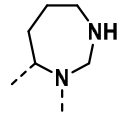
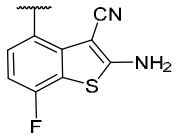
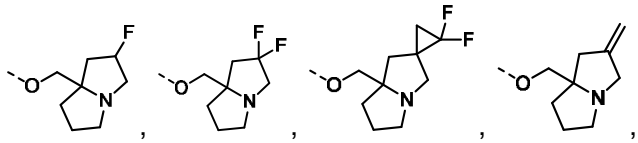
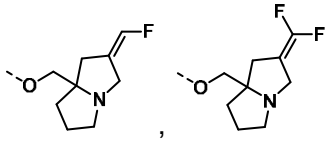
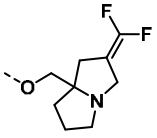
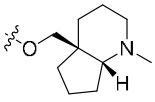
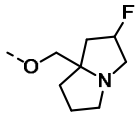


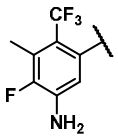
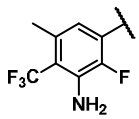
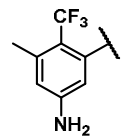
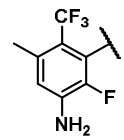
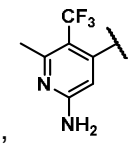
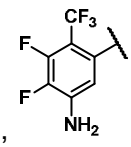
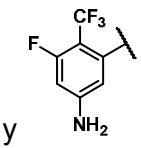
y

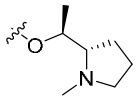
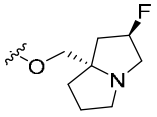
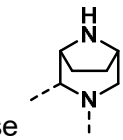
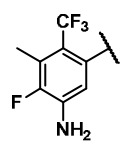
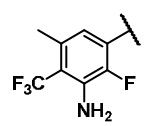
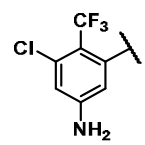
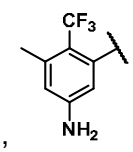
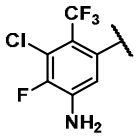
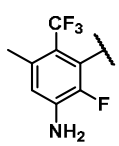
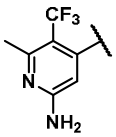
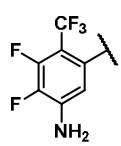
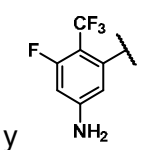
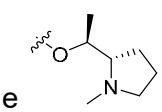
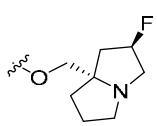


, en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde

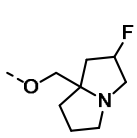
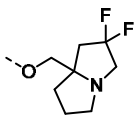
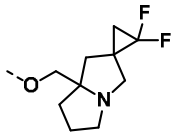
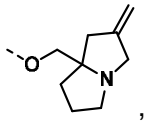
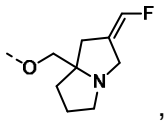
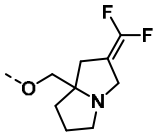
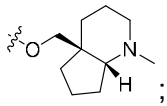
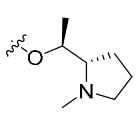
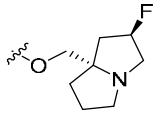
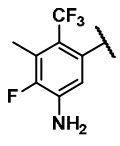
alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 7 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-}$

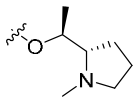
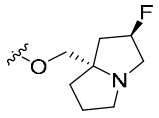
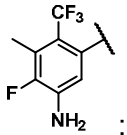
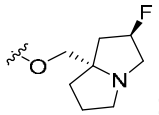
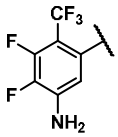
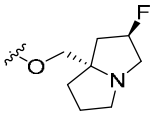
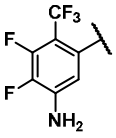
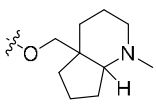
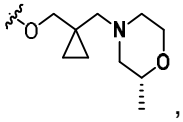
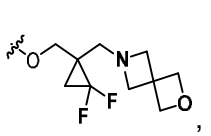
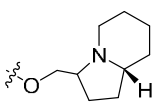
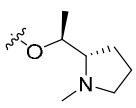
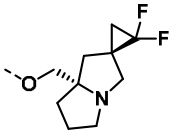
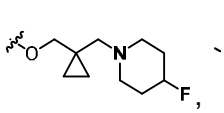
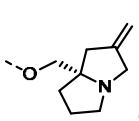
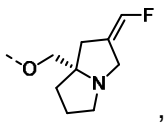
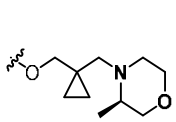
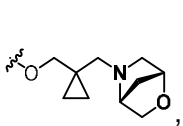
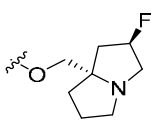
$_{6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  , tal como  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  , y  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  , tal como  ; $Z^1$ es N; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de

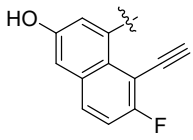
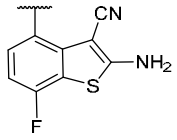
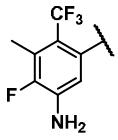
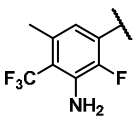
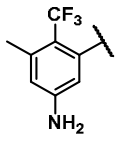
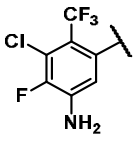
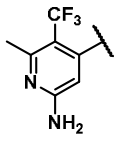
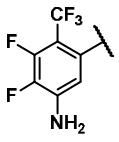
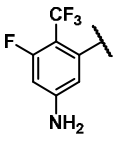
 ,  , ,  , ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $Z^1$ es N; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

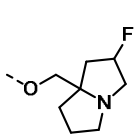
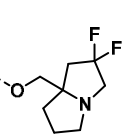
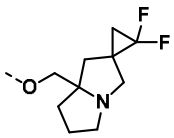
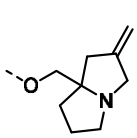
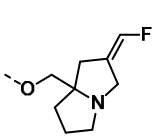
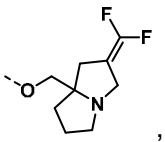
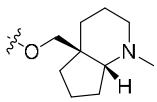
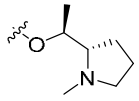
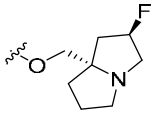
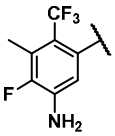
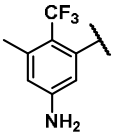
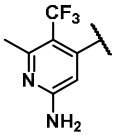
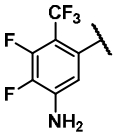
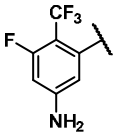
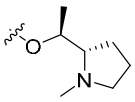
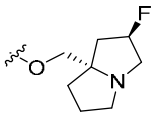
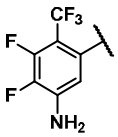
**[225]** En algunas modalidades, para un compuesto de Formula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), or (a1-6), $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), en donde alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-CF_3$; $R^{B6b}$ se

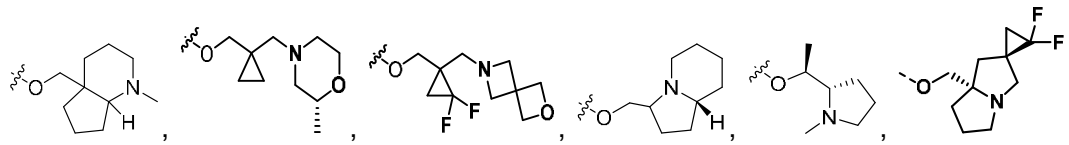
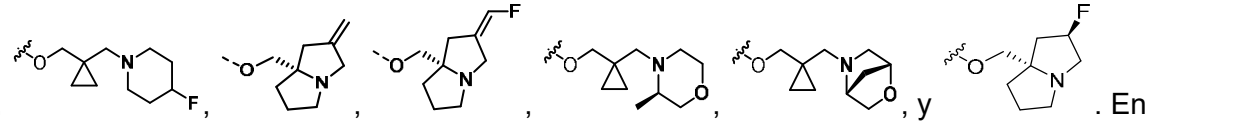
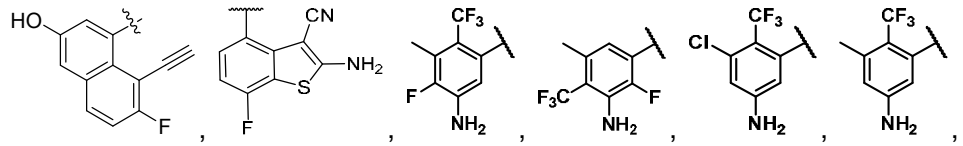
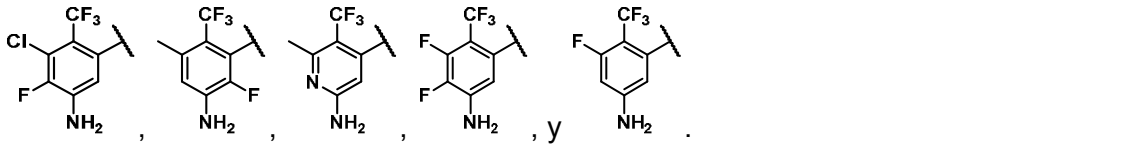
selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), en donde alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es

halógeno. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es no sustituido ciclopropilo; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B2}$ es  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B2}$ es  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo y ciclopropilo $C_{1-6}$; $R^{B7}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es ciclopropilo no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo y ciclopropilo $C_{1-6}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es ciclopropilo no sustituido; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$;

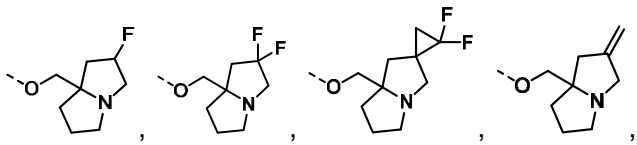
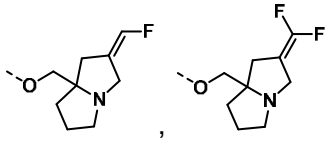
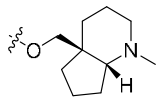
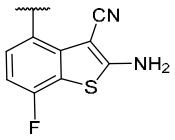
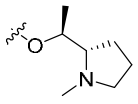
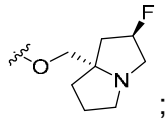
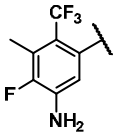
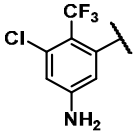
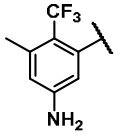
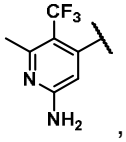
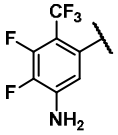
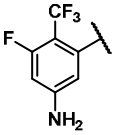
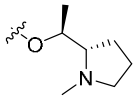
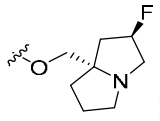
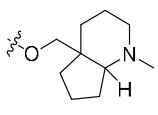
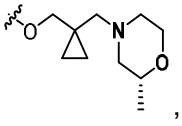
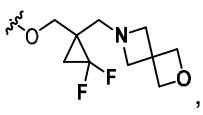
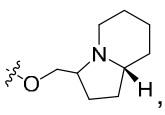
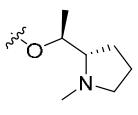
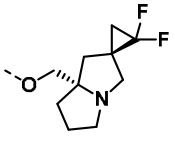
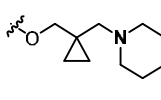
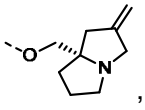
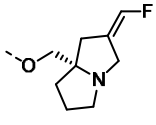
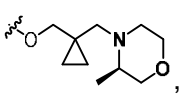
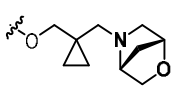
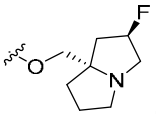
$R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es ciclopropilo no sustituido; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , ,  ,  , ,  ,  , y  .

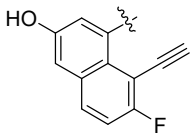
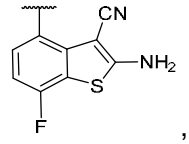
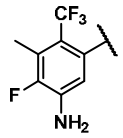
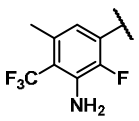
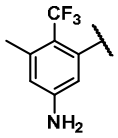
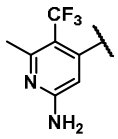
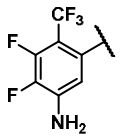
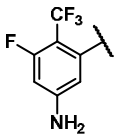
**[226]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5) o (a1-6), $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ se selecciona de hidrógeno y halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de

 ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  , , ,  , , ,  ,  , y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es halógeno. En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se

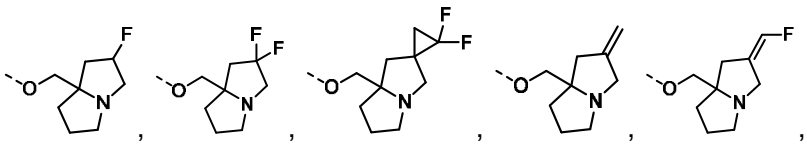
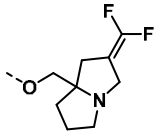
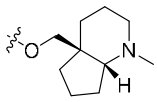
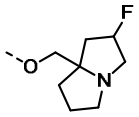
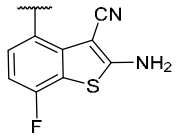
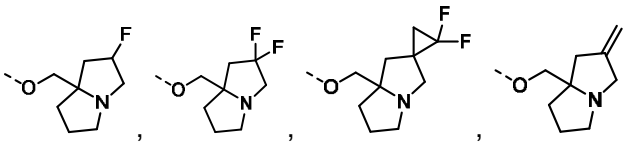
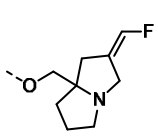
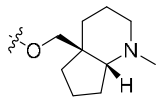
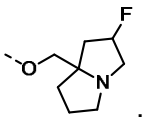
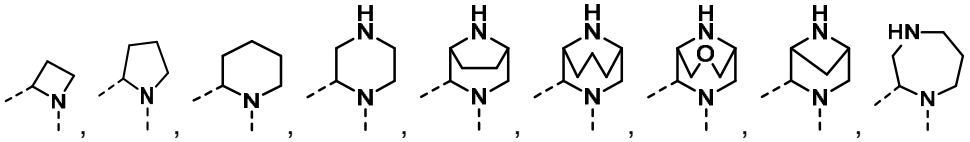
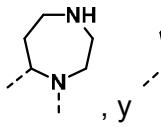
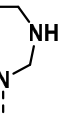
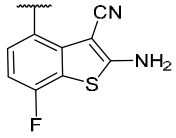
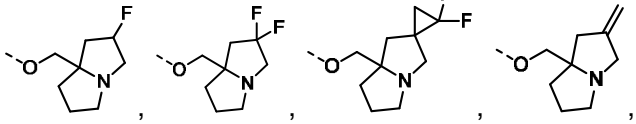
selecciona de  ,  , y . En algunas modalidades, $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $R^{B8}$ es halógeno; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , y .

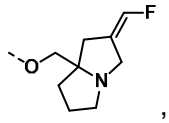
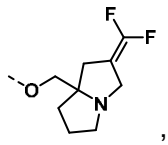
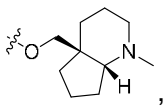
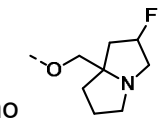
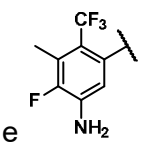
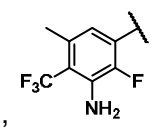
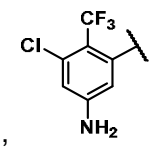
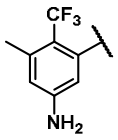
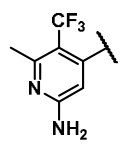
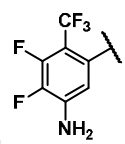
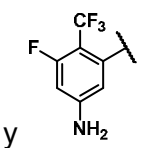
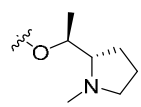
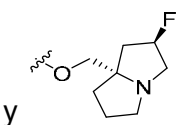
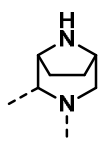
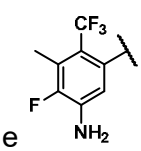
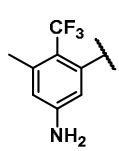
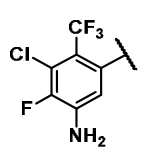
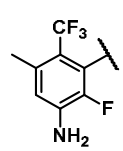
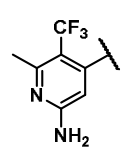
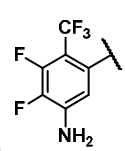
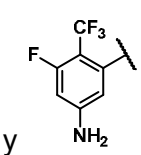
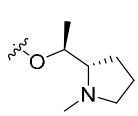
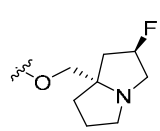
**[227]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ i se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de benzotiazolilo y benzotiofenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas

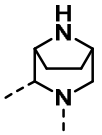
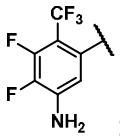
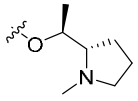
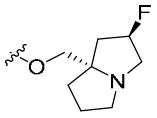
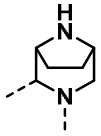
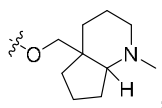
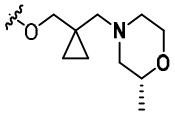
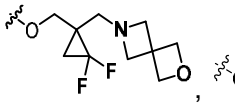
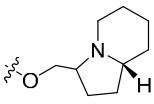
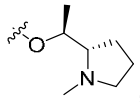
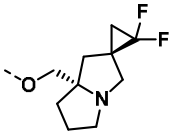
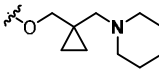
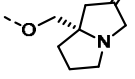
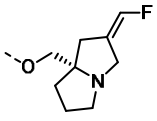
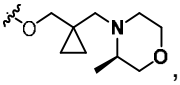
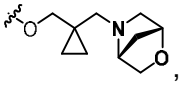
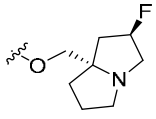
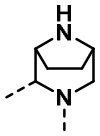
modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  ; y $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  , , ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $R^{B7}$ se selecciona de fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B7}$ es . En algunas modalidades, LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es flúor; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas

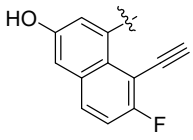
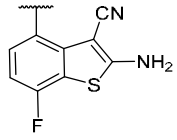
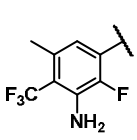
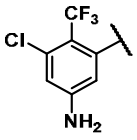
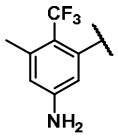
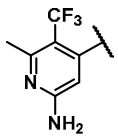
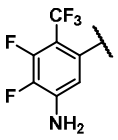
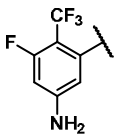
modalidades, LG es -$OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B8}$ es fluoro; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , ,  , , ,  ,  , y  .

**[228]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ es heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es -$OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 7 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es -$OS(O)_2R^{B4}$; y $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; LG es -$OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no

sustituido; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ no se sustituye de alquilo $C_{2-4}$; y $R^{B2}$ se selecciona  ,  , y  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  , y  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,

 ,  , y  , tal como  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , , ,  ,  , y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B2}$ se selecciona de  y  . En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  , , ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$

es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $Z^1$ es N; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $Z^1$ es N; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-}$

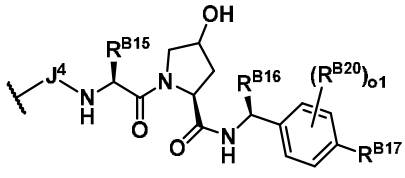
$_3$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , ,  ,  ,  , , ,  ,  , y  .

**[229]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5) o (a1-6), $J^1$ es un -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es etileno no sustituido; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$, $-OS(O)(NH)R^{B4}$, y $-OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$, y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es propileno no sustituido; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$, $-OS(O)(NH)R^{B4}$ y $-OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es un -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es ciclobutileno; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$, $-OS(O)(NH)R^{B4}$ y $-OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$.

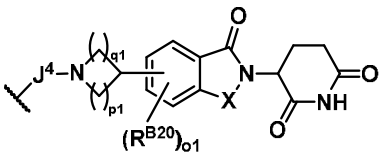
**[230]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6

miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es metileno, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es metileno no sustituido. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es etileno (por ejemplo, -CH($CH_3$)-, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es etileno no sustituido (por ejemplo, -CH($CH_3$)-. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es propileno (por ejemplo, -CH($CH_2CH_3$)-, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es propileno no sustituido (por ejemplo, -CH($CH_2CH_3$)-. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es butileno (por ejemplo, -CH(CH($CH_3$)$_2$)-, que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$. En modalidades, $J^1$ es un -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es butileno no sustituido (por ejemplo, -CH(CH($CH_3$)$_2$)-. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es metileno, que se sustituye por uno o más carbociclos $C_{3-6}$ no sustituidos. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es metileno, que se sustituye con uno o más carbociclos $C_{3-4}$ no sustituidos. En modalidades, $J^1$ es -N($CH_3$)C(O)-, $J^2$ es un enlace, y $J^3$ es metileno, que se sustituye con uno o más ciclopropilo no sustituidos.

**[231]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6), $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es metileno no sustituido; DG se selecciona de




y

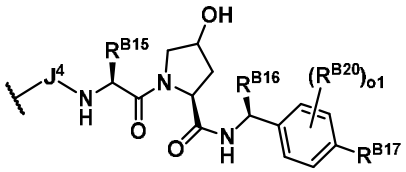
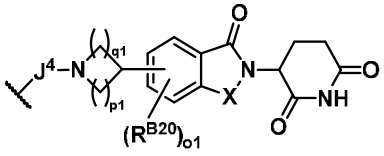



; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno

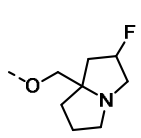
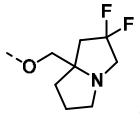
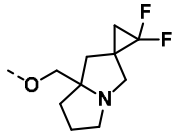
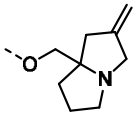
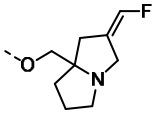
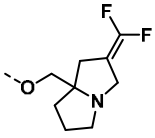
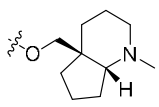
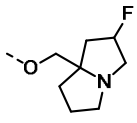
de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O). En modalidades, $J^1$ es $-N(CH_3)C(O)-$; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es etileno no sustituido (por ejemplo, $-CH(CH_3)-$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En modalidades, $J^1$ es $-N(CH_3)C(O)-$; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es propileno no sustituido (por ejemplo, $-CH(CH_2CH_3)-$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En modalidades, $J^1$ es $-N(CH_3)C(O)-$; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es butileno no sustituido (por ejemplo, $-CH(CH(CH_3)_2)-$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En modalidades, $J^1$ es $-N(CH_3)C(O)-$; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es metileno, que se sustituye con un ciclopropilo no sustituido; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo.

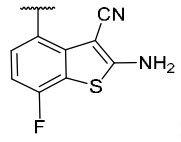
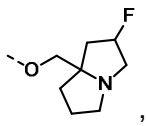
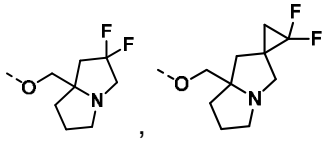
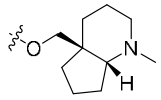
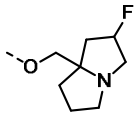
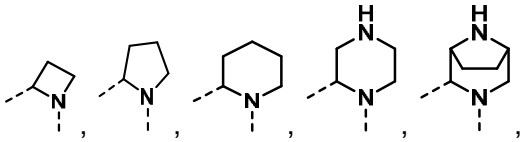
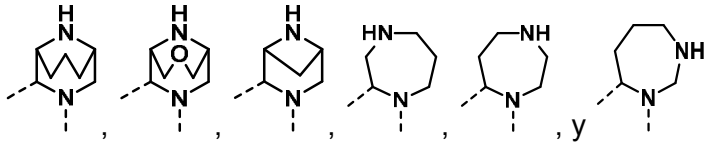
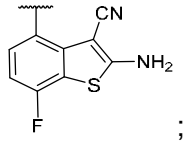
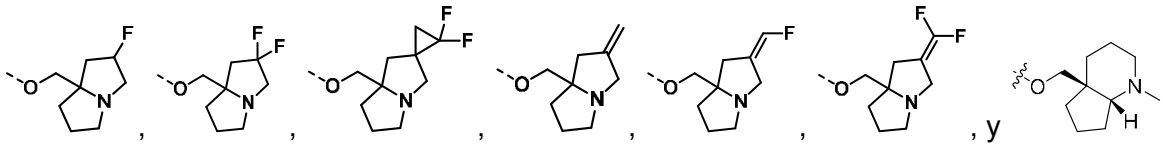
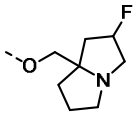
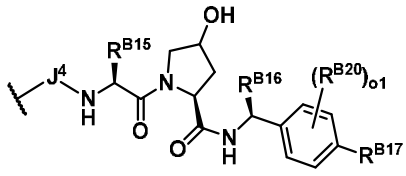
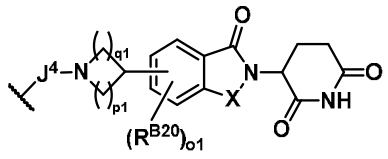
**[232]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5) o (a1-6), $J^1$ es un $-N(CH_3)C(O)-$; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es metileno no sustituido; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$, $-OS(O)(NH)R^{B4}$, y $-OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$, y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es $-N(CH_3)C(O)-$; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es etileno no sustituido (por ejemplo, $-CH(CH_3)-$; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$, $-OS(O)(NH)R^{B4}$ y $-OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$,

alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es -$N(CH_3)C(O)$-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es propileno no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH_2CH_3)$-; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3})_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es -$N(CH_3)C(O)$-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es butileno no sustituido (por ejemplo, -$CH(CH(CH_3)_2)$-; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3})_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$. En modalidades, $J^1$ es -$N(CH_3)C(O)$-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es metileno, que se sustituye con un ciclopropilo no sustituido; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$, -$OS(O)(NH)R^{B4}$ y -$OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3})_2$, alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$.

**[233]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5) o (A1-6), $Q^2$ es un heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con

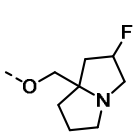
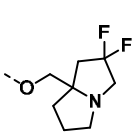
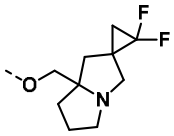
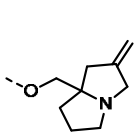
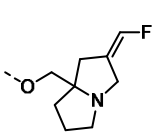
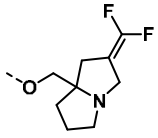
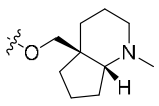
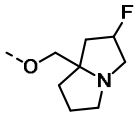
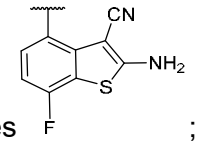
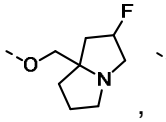
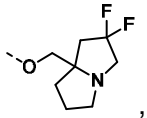
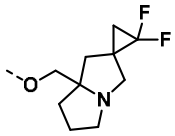
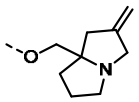
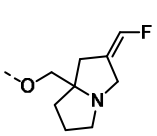
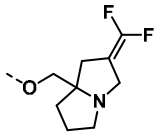
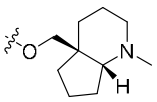
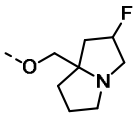
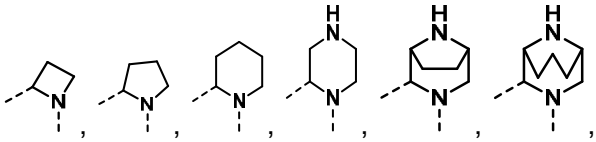
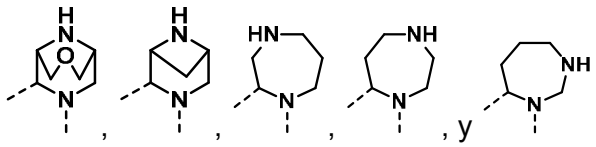
uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 7 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1 y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B2}$ se selecciona de

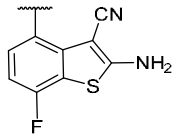
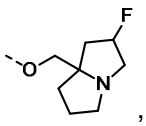
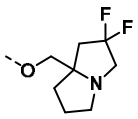
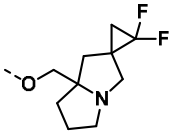
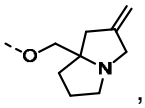
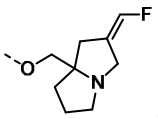
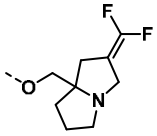
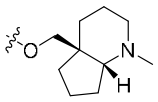
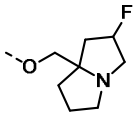
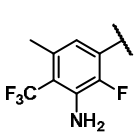
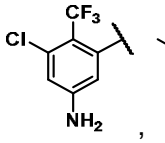
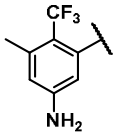
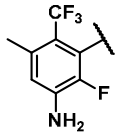
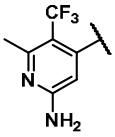
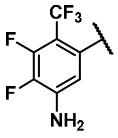
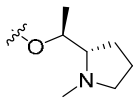
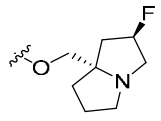
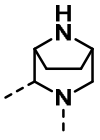
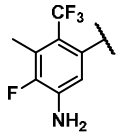
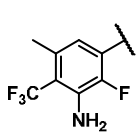
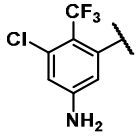
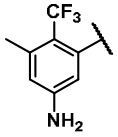

,

,

,

,

,

, y

, tal como

; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X son como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye

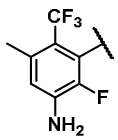
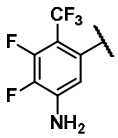
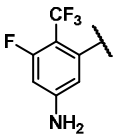
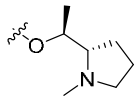
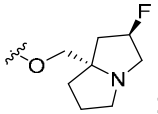
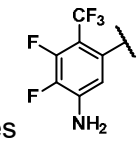
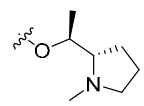
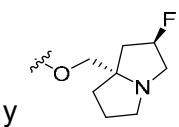
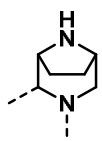
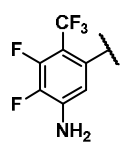
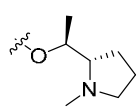
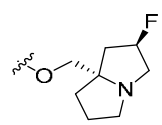
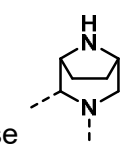
opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y , tal como  ; y DG, $R^{B15}$, $R^{B16}$, $R^{B17}$, o1, p1, q1, y X, como se describió anteriormente en este párrafo. En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  , y , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  , y , tal como  ; DG se selecciona de  y  , en donde: $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a

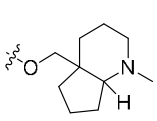
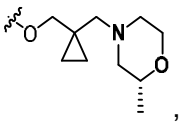
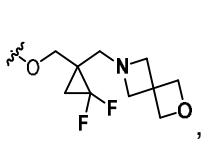
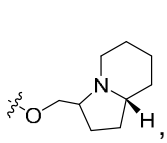
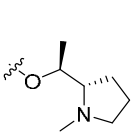
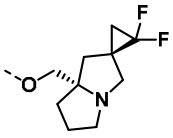
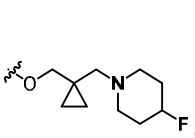
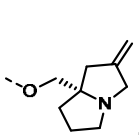
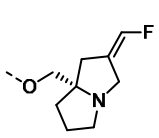
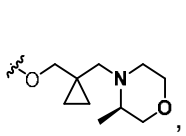
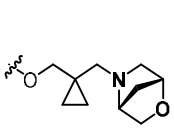
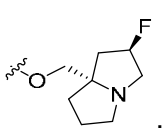
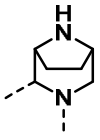
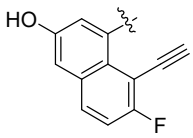
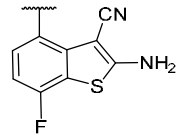
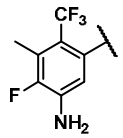
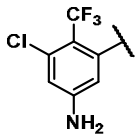
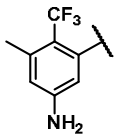
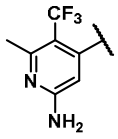
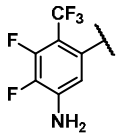
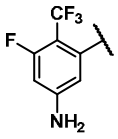
10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O); y $Z^1$ es N.

**[234]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), $Q^2$ es heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$. En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 7 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; y $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico unido de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye

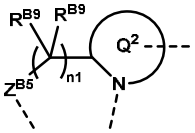
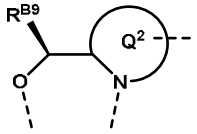
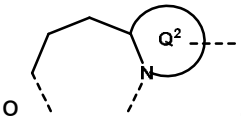
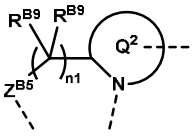
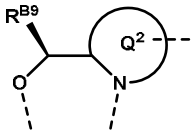
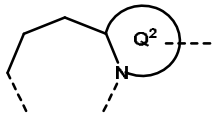
opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es $-N(\text{alquilo } C_{1-3})C(O)-$; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{carbociclo } C_{3-12})-$, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; LG es $-(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  . En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de  ,  , y , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es $-N(\text{alquilo } C_{1-3})C(O)-$; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y $-\text{alquilo } C_{0-6}-(\text{carbociclo } C_{3-6})-$, cada uno de los cuales se sustituye

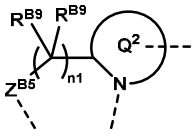
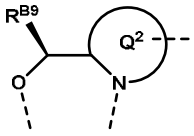
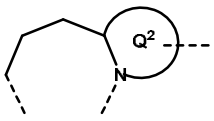
opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , y ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B2}$ se selecciona de  y  . En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , ,

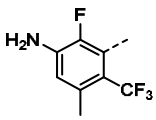
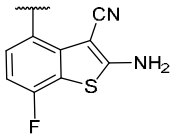
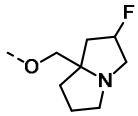
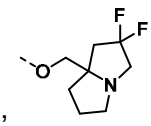
 , ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $R^{B2}$ se selecciona de  y  . En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; y $Z^1$ es N. En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $Z^1$ es N; $R^{B7}$ se selecciona de fenilo, naftilo, benzotiofenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se

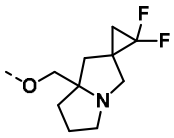
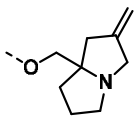
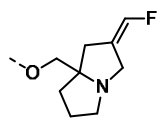
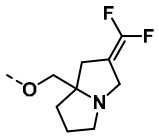
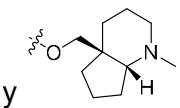
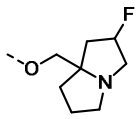
sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, $Q^2$ se  sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -N(alquilo $C_{1-3}$)C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG es $-OS(O)_2R^{B4}$; $R^{B4}$ es alquilo $C_{2-4}$ no sustituido; $Z^1$ es N; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, y alquilo $C_{1-3}$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  , ,  ,  , , ,  ,  , y  .

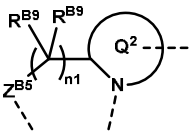
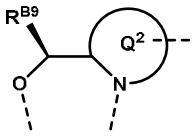
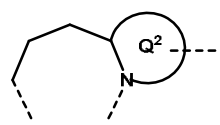
**[235]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), o (a0-6), $R^{B6}$ es halógeno o $-CF_3$; $R^{B6}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales

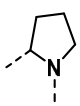
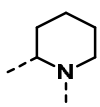
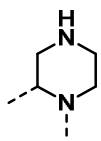
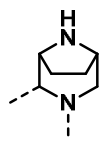
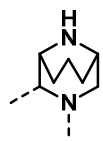
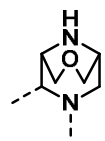
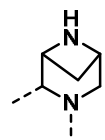
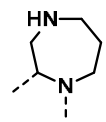
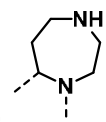
se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es halógeno; y  es  o  . En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y  es  o  .

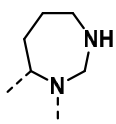
**[236]** En algunas modalidades, $R^{B6}$ es cloro o $-CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B8}$ es fluoro; y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de ,

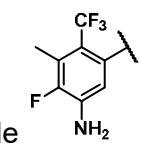
,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,

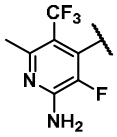
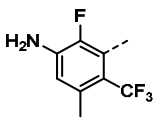
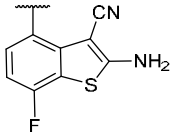
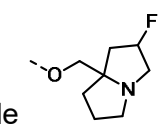
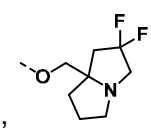
 ,  ,  ,  , y  , tal como  ; y

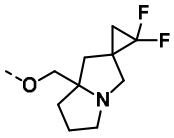
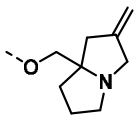
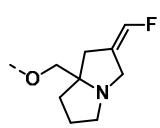
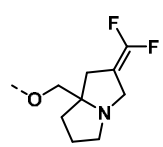
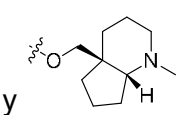
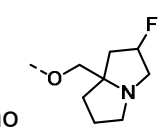
 es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona

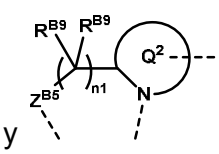
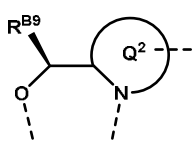
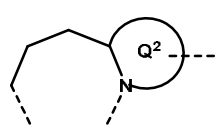
de ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y

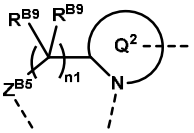
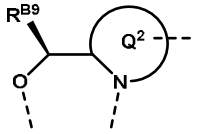
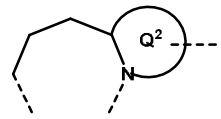
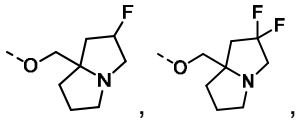
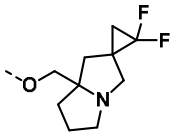
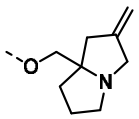
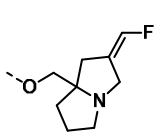
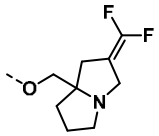
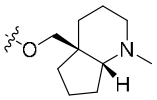
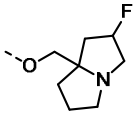
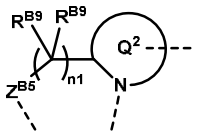
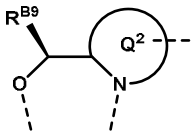
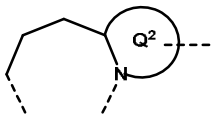
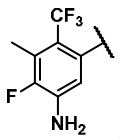
 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de

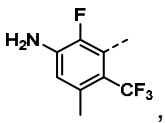
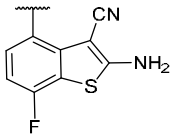
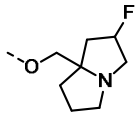
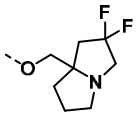
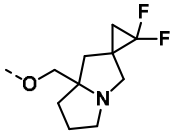
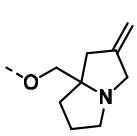
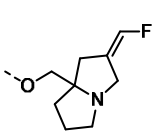
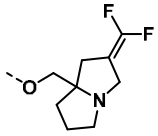
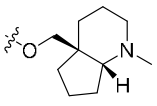
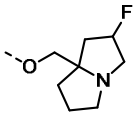
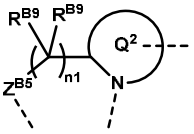
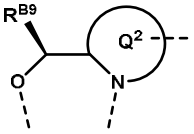
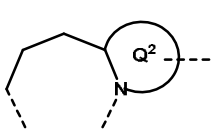
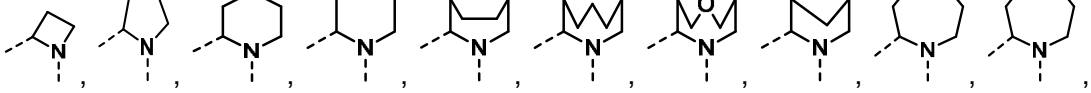
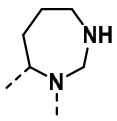
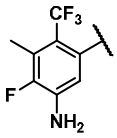
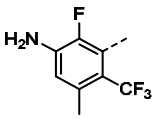
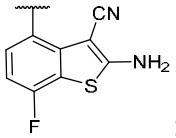
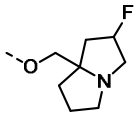
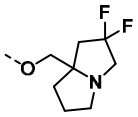
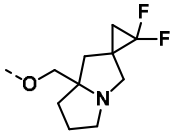
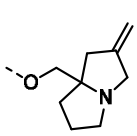
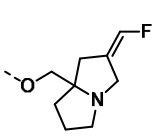
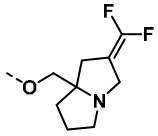
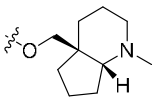
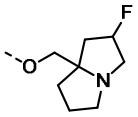
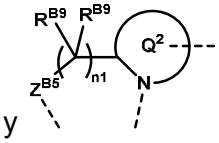
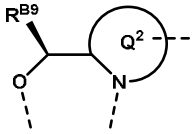
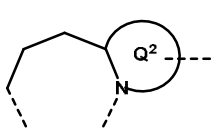
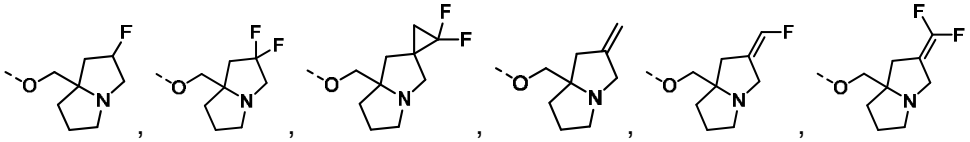
los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,

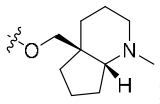
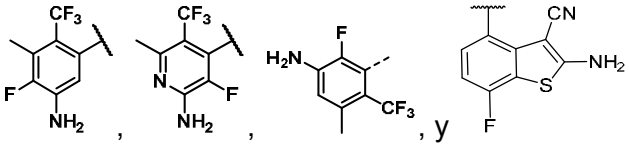
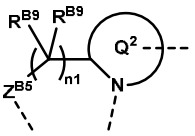
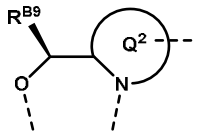
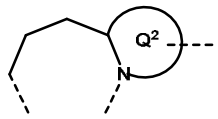
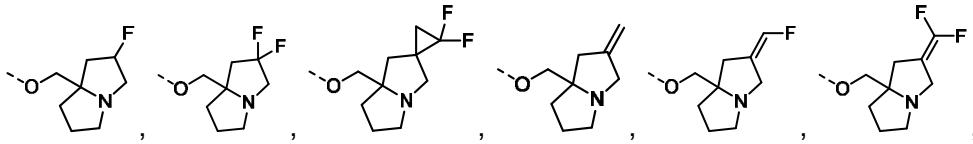
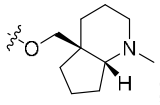
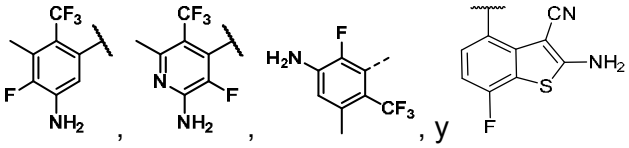
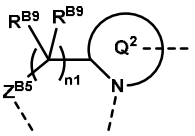
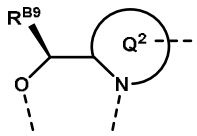
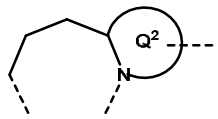
 ,  y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,

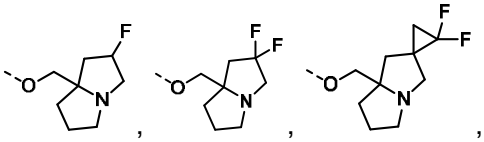
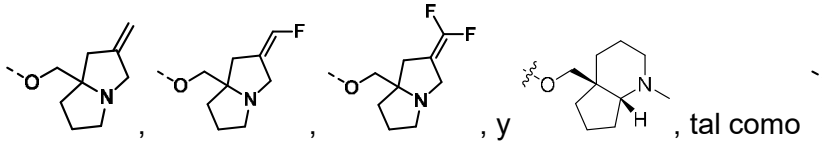
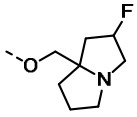
 ,  ,  ,  , y  , tal como  ; $Z^1$ es N;

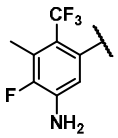
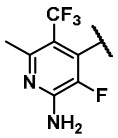
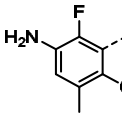
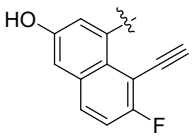
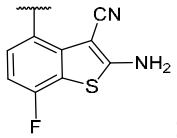
y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada

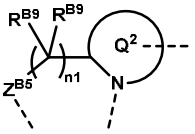
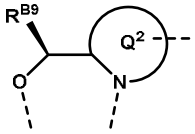
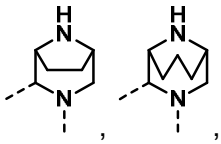
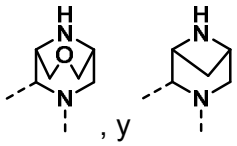
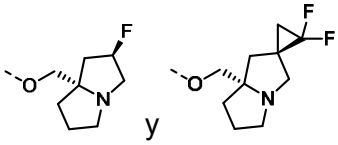
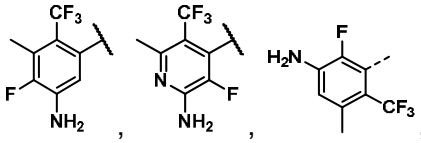
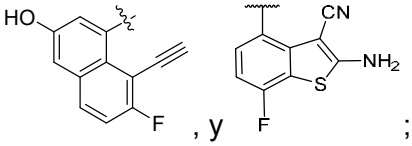
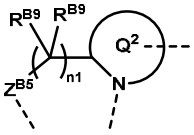
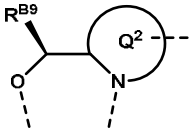
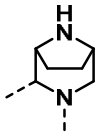
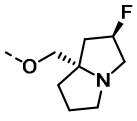
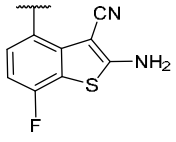
uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  , tal como  ; y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,

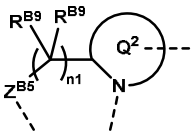
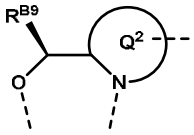

, y 
; $R^{B2}$ se selecciona de 
, 
, 
, 
, 
, 
, y 
, tal como 
; y 
es 
o 
. En algunas modalidades, $Q^2$ se selecciona de 
, y 
, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de 
,
, 
, y 
; $R^{B2}$ se selecciona de 
, 
, 
, 
, 
, 
, y 
, tal como 
; $Z^1$ es N; y 
es 
o 
. En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de 
, y

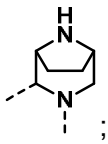
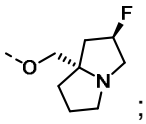
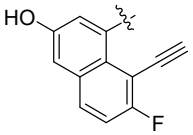
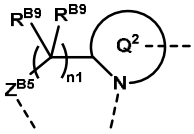

; $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  ; $R^{B8}$ es halógeno; y  es  o  . En algunas modalidades, $R^{B2}$ se selecciona de  , y  ; $R^{B6}$ es halógeno o -$CF_3$; $R^{B6b}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ y -ciclopropilo; $R^{B7}$ se selecciona de  ; $R^{B8}$ es halógeno; y  es  o  .

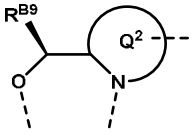
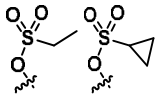
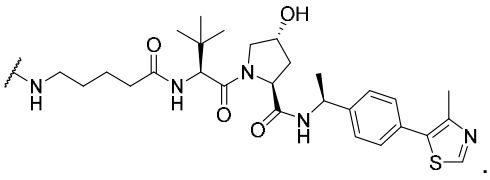
**[237]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es C($R^{B2}$); $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  , tal como ; $Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$) y N; $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, -Cl, y -$CF_3$; $Z^7$ es C($R^{B7}$); $R^{B7}$ se selecciona de

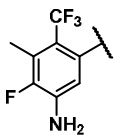
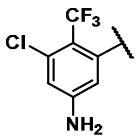
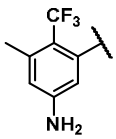
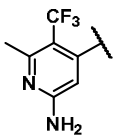




, y 
; $Z^8$ es $C(R^{B8})$, $R^{B8}$ es -F;

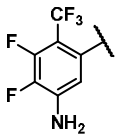
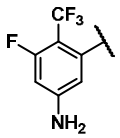
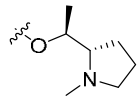
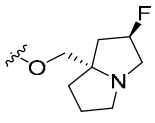
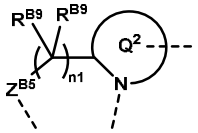
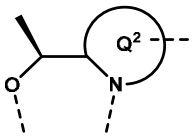
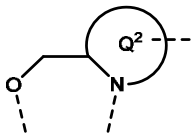
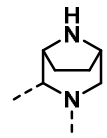
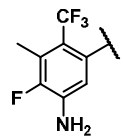
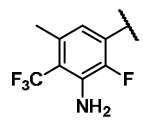
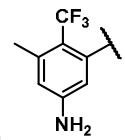
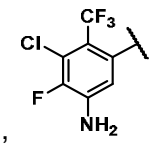
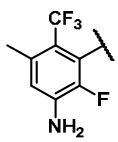
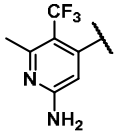
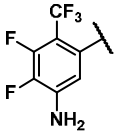
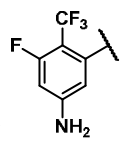
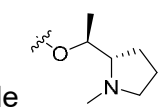
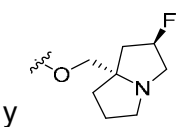
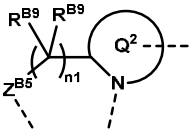
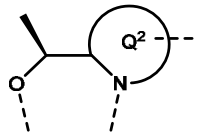
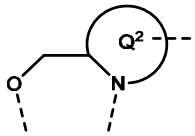
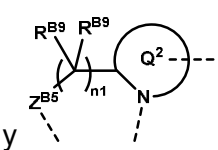
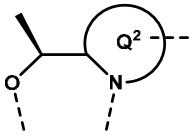
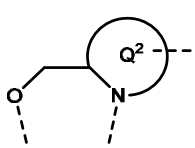

es 
; y $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y alquileno $C_{1-3}$. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ se selecciona de 
, y 
; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $R^{B2}$ se selecciona de 
; $Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$ y N; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; $R^{B7}$ se selecciona de 
, y 
; $Z^8$ es $C(R^{B8})$, $R^{B8}$ es -F; 
es 
; y $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y alquileno $C_{1-2}$. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ es 
; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $R^{B2}$ es 
; $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $R^{B6}$ es -Cl; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; $R^{B7}$ es 
; $Z^8$

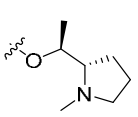
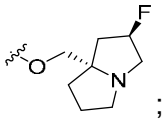
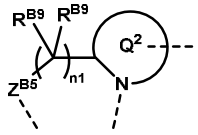
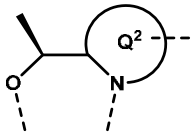
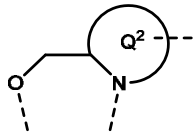
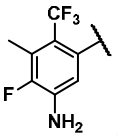
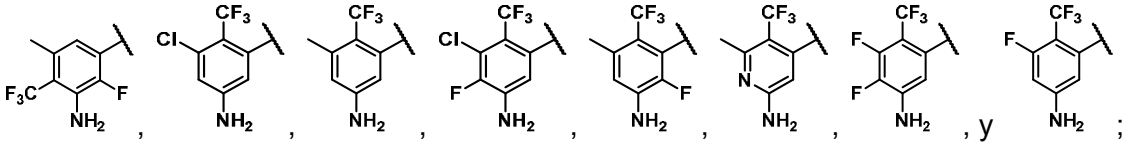
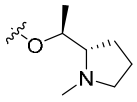
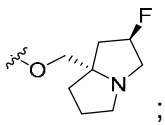
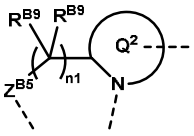
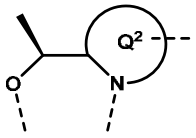
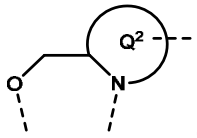
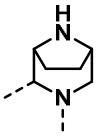
es C($R^{B8}$), $R^{B8}$ es -F;  es  ; y $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido. En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ es

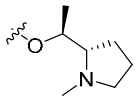
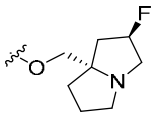
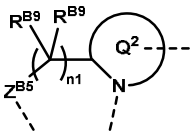
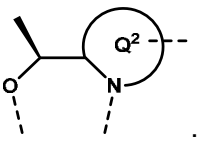
 ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es C($R^{B2}$); $R^{B2}$ es  ; $Z^6$ es N; $Z^7$ es C($R^{B7}$); $R^{B7}$ es  ; $Z^8$ es C($R^{B8}$), $R^{B8}$ es -F; 

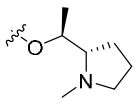
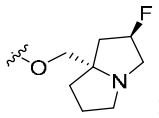
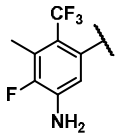
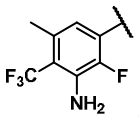
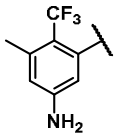
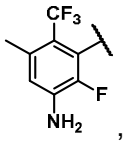
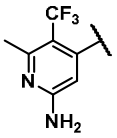
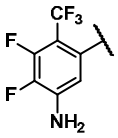
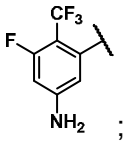
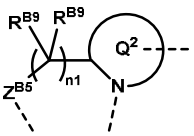
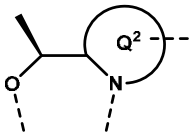
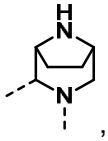
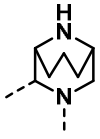
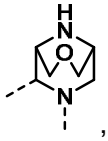
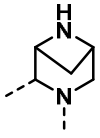
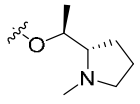
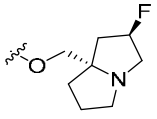
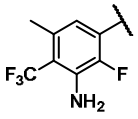
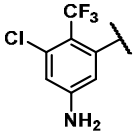
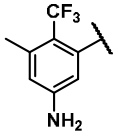
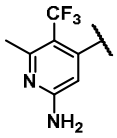
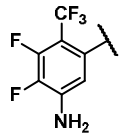
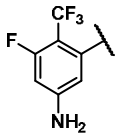
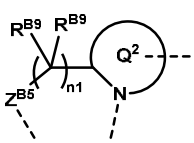
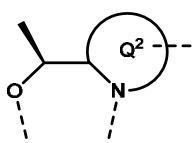
es  ; y $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido. En algunas modalidades adicionales de las modalidades del compuesto (a0) anterior, LG se selecciona de  , y . En algunas modalidades adicionales de las modalidades del compuesto (A0) anterior, DG es  .

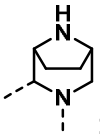
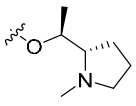
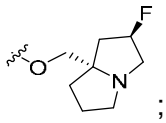
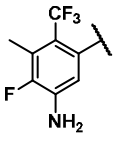
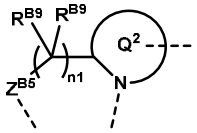
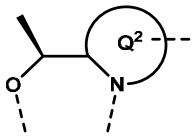
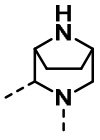
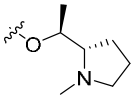
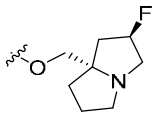
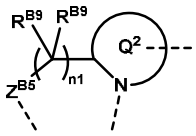
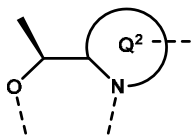
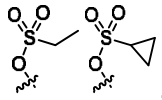
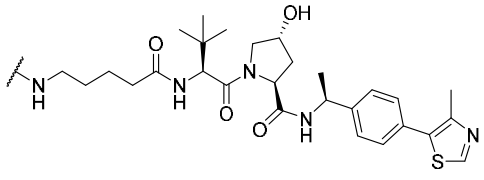
**[238]** En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  , , ,  ,

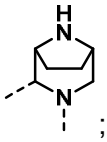
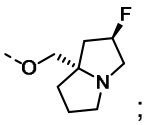
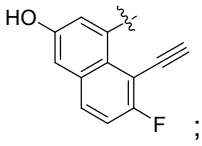
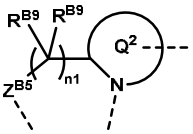
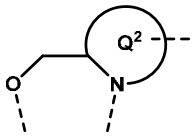
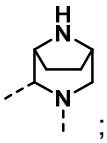
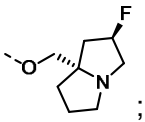
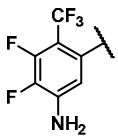
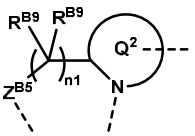
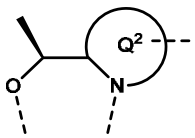
 , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ se sustituye  opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $Z^1$ es N; y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ es heterociclo de 6 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro $R^{B20}$; y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona

de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R_{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; J3 se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; y  es  o  . En algunas modalidades, $Q^2$ es  opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace; $J^2$ es un enlace; $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-6}$), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$; $R^{B7}$ se selecciona de ;

$R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $Z^1$ es N; y  es  .

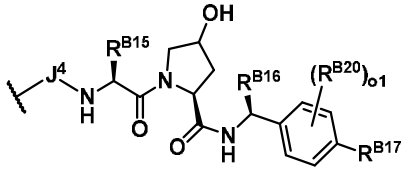
**[239]** En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos átomos de nitrógeno de anillo; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $R^{B20}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es C($R^{B2}$); $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$) y N; $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, -Cl, y -$CF_3$; $Z^7$ es C($R^{B7}$); $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , ,  , ,  ,  ,  , y  ; $Z^8$ es C($R^{B8}$), $R^{B8}$ es -F; y  es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ se selecciona de  ,  ,  , y  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es C($R^{B2}$); $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$) y N; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; $Z^7$ es C($R^{B7}$); $R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  , , ,  ,  , y  ; $Z^8$ es C($R^{B8}$), $R^{B8}$ es -F; y  es  . En

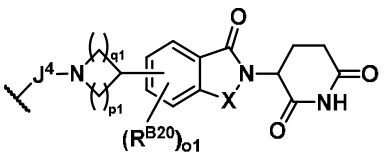
algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $Z^6$ es $C(R^{B6})$; $R^{B6}$ es -Cl; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; $R^{B7}$ es  ; $Z^8$ es $C(R^{B8})$, $R^{B8}$ es -F; y  es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es $C(R^{B2})$; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $Z^6$ es N; $Z^7$ es $C(R^{B7})$; $R^{B7}$ es ; $Z^8$ es $C(R^{B8})$, $R^{B8}$ es -F; y  es  . En algunas modalidades adicionales de las modalidades del compuesto (a0) anterior, LG se selecciona de  , y . En algunas modalidades adicionales de las modalidades del compuesto (A0) anterior, DG es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula

(A0) o (a0), $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es C($R^{B2}$); $R^{B2}$ es  ; $Z^6$ es N; $Z^7$ es C($R^{B7}$); $R^{B7}$ es  ; $Z^8$ es C($R^{B8}$), $R^{B8}$ es -F; y  es  . En algunas modalidades de un compuesto de Fórmula (A0) o (a0), $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $Z^1$ es N; $Z^2$ es C($R^{B2}$); $R^{B2}$ es  ; $Z^6$ es N; $Z^7$ es C($R^{B7}$); $R^{B7}$ es  ; $Z^8$ es C($R^{B8}$), $R^{B8}$ es -F; y  es  .

**[240]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de (a-1) y (A-1); en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y =C($R^{B21}$)$_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, -$NH_2$, y cicloalquilo $C_{3-6}$; $R^{B8}$ es halógeno; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $Q^2$ es un

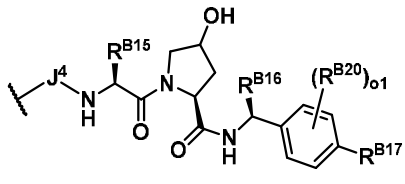
heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace o -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$, $-OS(O)(NH)R^{B4}$, y $-OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$, y carbociclo $C_{3-4}$; DG se selecciona de



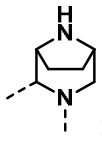
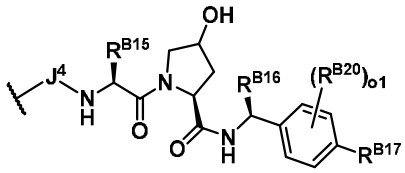
y


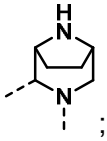
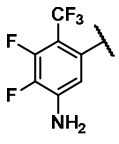
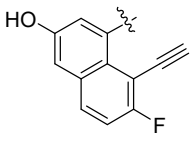
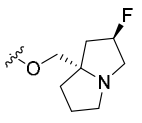
; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

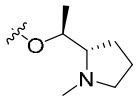
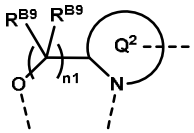
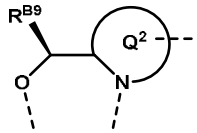
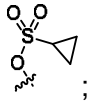
**[241]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de (a-1) y (A-1); en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro

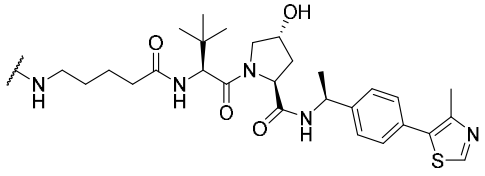
sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, -$NH_2$, y cicloalquilo $C_{3-6}$; $R^{B8}$ es halógeno; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno y -$CH_3$; $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$, y carbociclo $C_{3-4}$; DG es  ; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, -$OR^{B12}$, -$C(O)OR^{B12}$, y -$C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y -$S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y o1 se selecciona de 0, 1, y 2.

**[242]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de (a-1) y (A-1); en donde $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es N, $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$); $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 5 a 8 miembros), en donde el heterociclo de 5 a 8 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo y fenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de

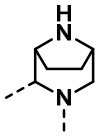
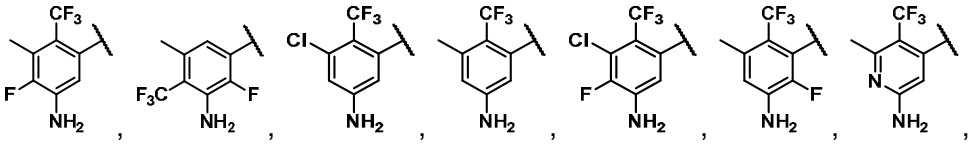
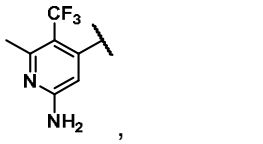
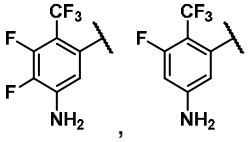
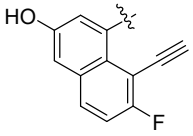
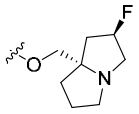
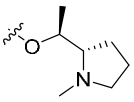
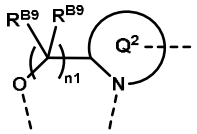
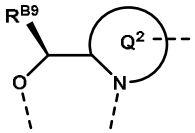
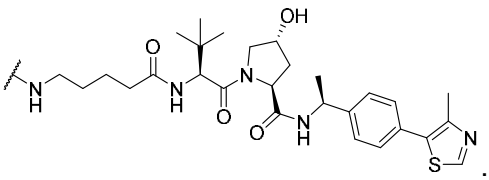
halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, y $-NH_2$; $R^{B8}$ es F; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $-CH_3$; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$; DG es  ; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y o1 se selecciona de 0, 1, y 2.

**[243]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de (a-1) y (A-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y

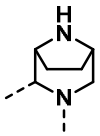

; $R^{B8}$ es F; 
es 
; n1 es 1; $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido; LG se selecciona de
y 
; y DG es

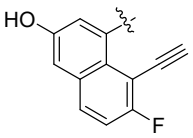
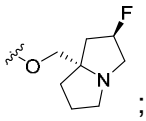
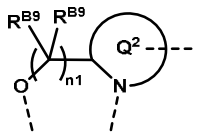
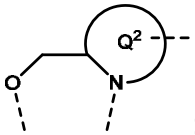
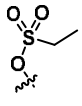
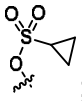
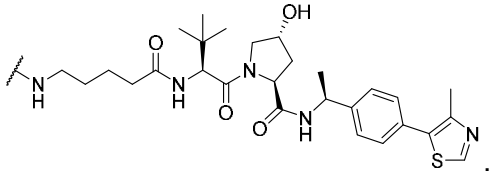

.

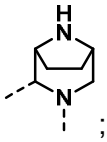
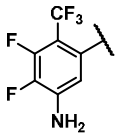
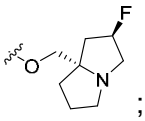
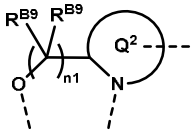
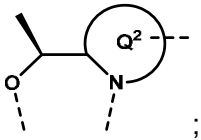
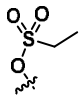
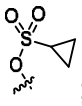
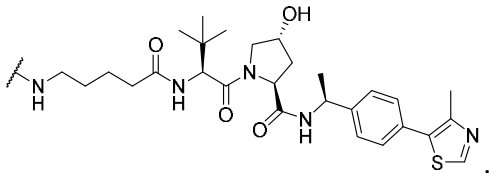
**[244]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de (a-1) y (A-1);

en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es 
; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de 
, 
, 
, 
, 
, 
; y 
; $R^{B2}$ se selecciona de 
y 
; $R^{B8}$ es F; 
es 
; n1 es 1; $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido; LG se selecciona de
y
; y DG es 
.

**[245]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de (a-1) y (A-1);

en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es 
; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ es

 ; $R^{B2}$ es  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; LG se selecciona de  y  ; y DG es  .

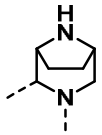
**[246]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de (a-1) y (A-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ es  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; LG se selecciona de  y  ; y DG es  .

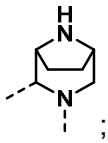
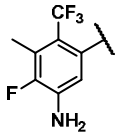
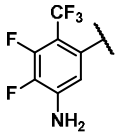
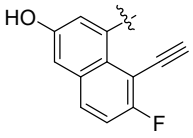
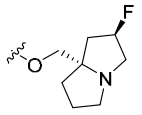
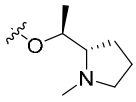
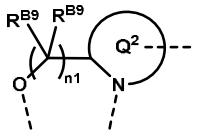
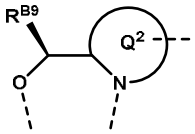
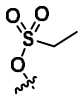
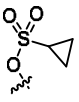
**[247]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (a-1); en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, $-NH_2$, y cicloalquilo $C_{3-6}$; $R^{B8}$ es halógeno; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos

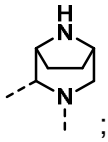
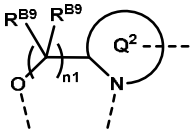
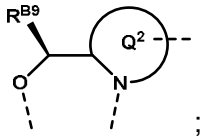
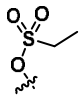
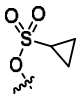
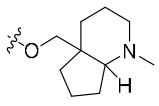
de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace o -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$, $-OS(O)(NH)R^{B4}$, y $-OS(O)(NCN)R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$, y carbociclo $C_{3-4}$.

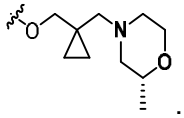
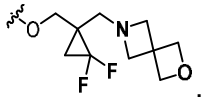
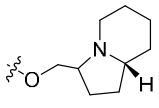
**[248]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (a-1); en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, $-NH_2$, y cicloalquilo $C_{3-6}$; $R^{B8}$ es halógeno; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $-CH_3$; $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, alquilo $C_{1-3}$, y carbociclo $C_{3-4}$.

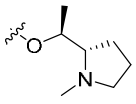
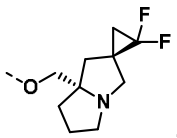
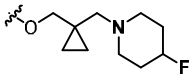
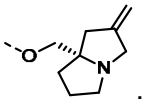
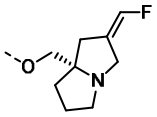
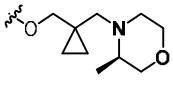
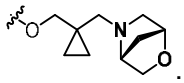
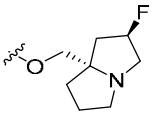
**[249]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (a-1); en donde $Z^6$ es N; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 5 a 8 miembros), en donde el heterociclo de 5 a 8 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo y fenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, y $-NH_2$; $R^{B8}$ es F; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $-CH_3$;

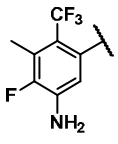
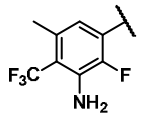
$Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$; y $R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-3}$ y carbociclo $C_{3-4}$.

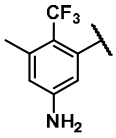
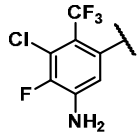
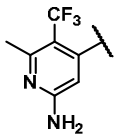
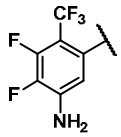
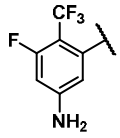
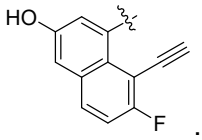
**[250]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (a-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido; y LG se selecciona de  y  .

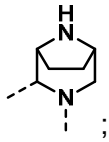
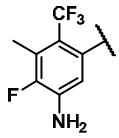
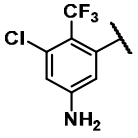
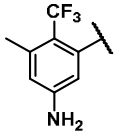
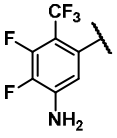
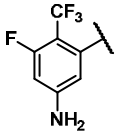
**[251]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (a-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido; y LG se selecciona de  y  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es

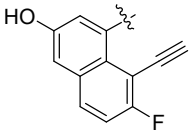
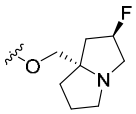
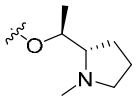
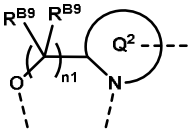
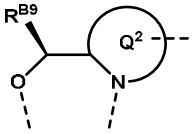
 . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  .

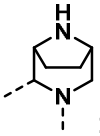
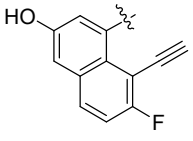
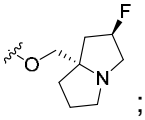
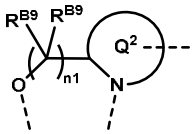
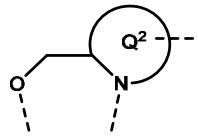
En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B2}$ es  .

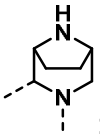
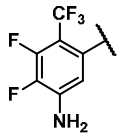
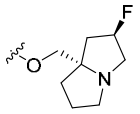
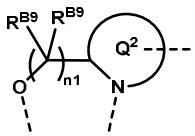
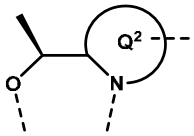
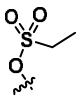
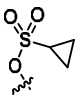
En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades del

compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es  . En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (a-1), $R^{B7}$ es  .

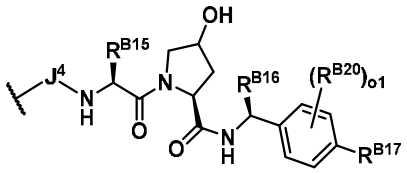
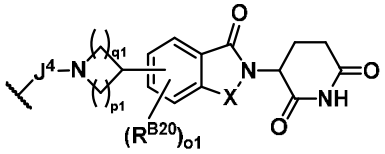
**[252]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (a-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  , , , ,  ,  ; y


; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido; y LG se selecciona de y .

**[253]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (a-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ es  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; y LG se selecciona de y .

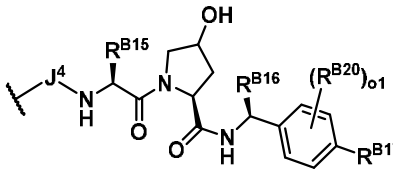
**[254]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (a-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ es  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; y LG se selecciona de  y  .

**[255]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (A-1); en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona

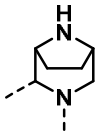
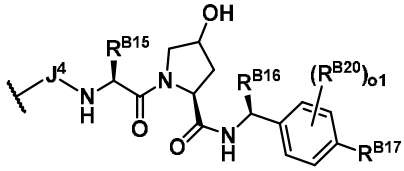
independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, $-NH_2$, y cicloalquilo $C_{3-6}$; $R^{B8}$ es halógeno; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo y se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $J^1$ es un enlace o -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; DG se selecciona de  y  ; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; o1 se selecciona de 0, 1, y 2; p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2, y 3; y X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

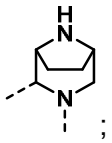
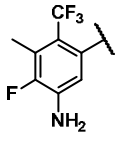
**[256]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (A-1); en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros

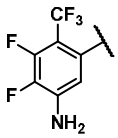
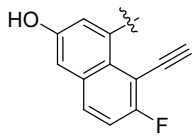
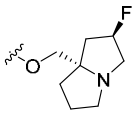
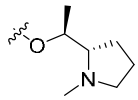
se sustituye opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, $-NH_2$, y cicloalquilo $C_{3-6}$; $R^{B8}$ es halógeno; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $-CH_3$; $Q^2$ es un heterociclo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros que comprende al menos dos heteroátomos de anillo; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$;

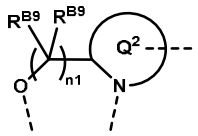
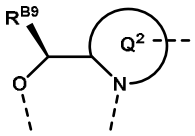
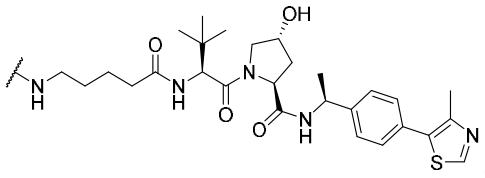
DG es  ; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y o1 se selecciona de 0, 1, y 2.

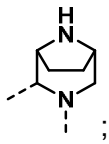
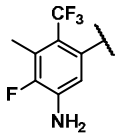
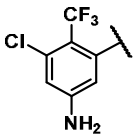
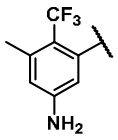
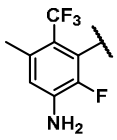
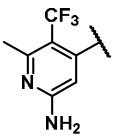
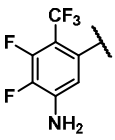
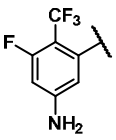
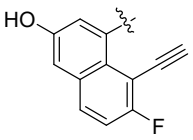
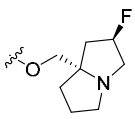
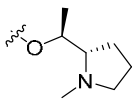
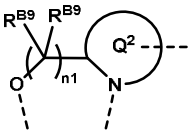
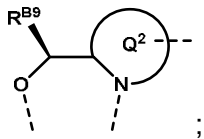
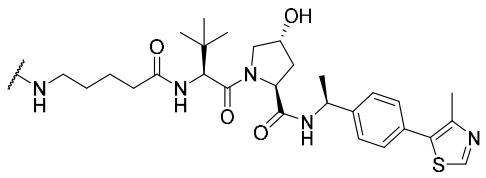
**[257]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (A-1); en donde $Z^1$ es N, $Z^2$ es $C(R^{B2})$, $Z^6$ es N, $Z^7$ es $C(R^{B7})$, y $Z^8$ es $C(R^{B8})$; $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 5 a 8 miembros), en donde el heterociclo de 5 a 8 miembros se sustituye opcionalmente con uno,

dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo $C_{1-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo y fenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, -OH, y $-NH_2$; $R^{B8}$ es F; n1 es 1 o 2; $R^{B9}$ se selecciona independientemente de hidrógeno y $-CH_3$; $P^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres $R^{B20}$; DG es  ; $J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros, y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$, y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$, y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; $R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros, y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y o1 se selecciona de 0, 1, y 2.

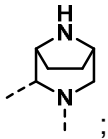
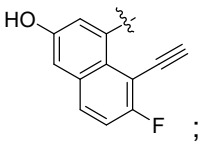
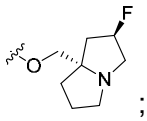
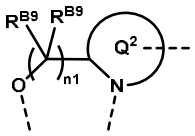
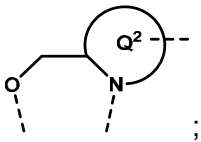
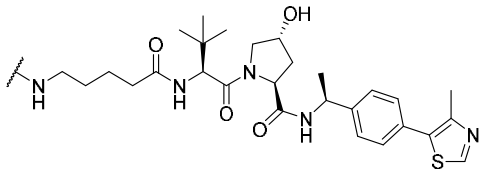
**[258]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (A-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de  ,

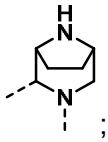
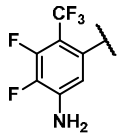
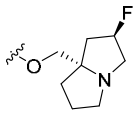
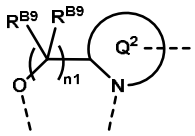
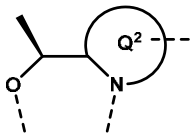
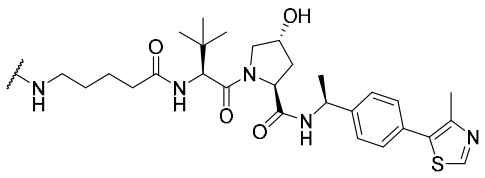
 , y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B8}$ es F;

 es  ; n1 es 1; $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido; y DG es  .

**[259]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (A-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ; y  ; $R^{B2}$ se selecciona de  y  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; $R^{B9}$ se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido; y DG es  .

**[260]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (A-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es


; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ es  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; y DG es  .

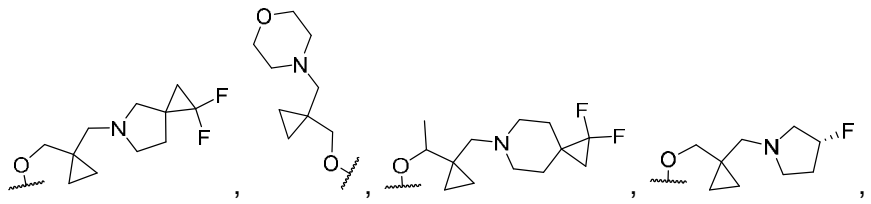
**[261]** En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula (A-1); en donde $Z^6$ es N; $Q^2$ es  ; $J^1$ es -C(O)-; $J^2$ es un enlace; $J^3$ es alquileno $C_{2-3}$; $R^{B7}$ es  ; $R^{B2}$ es  ; $R^{B8}$ es F;  es  ; n1 es 1; y DG es  .

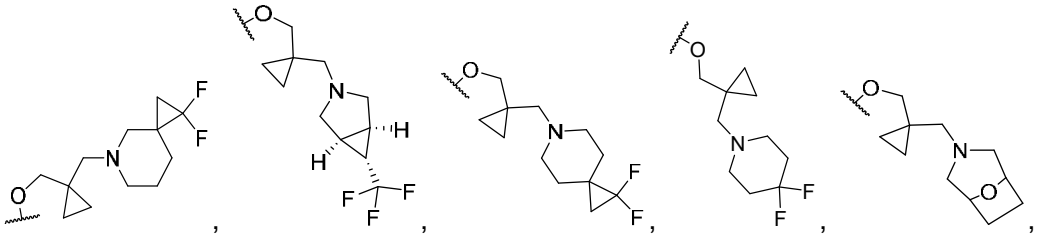
**[262]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(carbociclo $C_{3-4}$)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y -

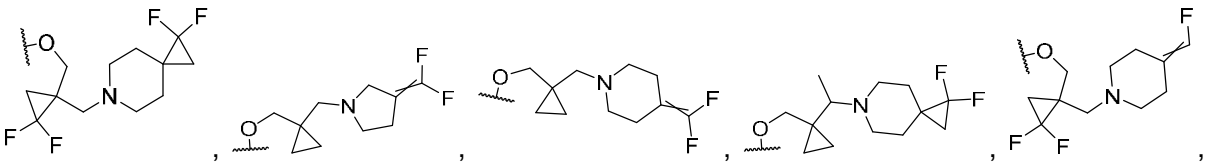
$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; y $R^{B20}$, $R^{B21}$, $R^{B22}$, y $R^{B23}$ son como se describe en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estos.

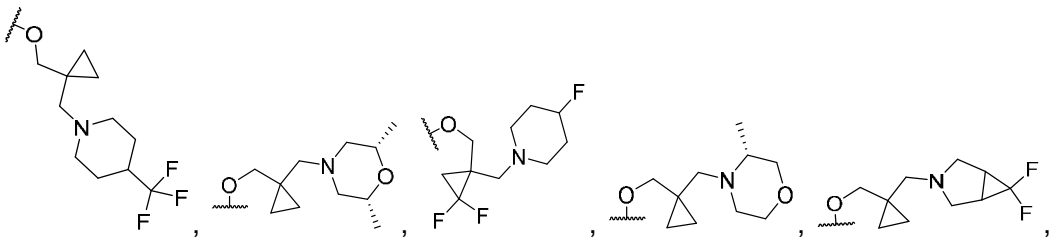
**[263]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-$CH_2$-(ciclopropil)-$CH_2$-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $=C(R^{B21})_2$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, y -$NH_2$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -N ($R^{B22}$) ($R^{B23}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

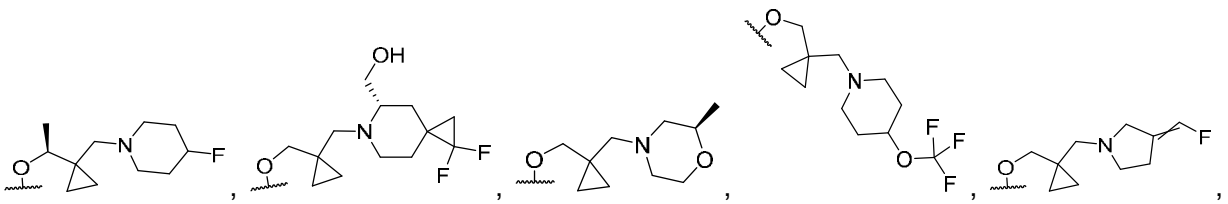
**[264]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$

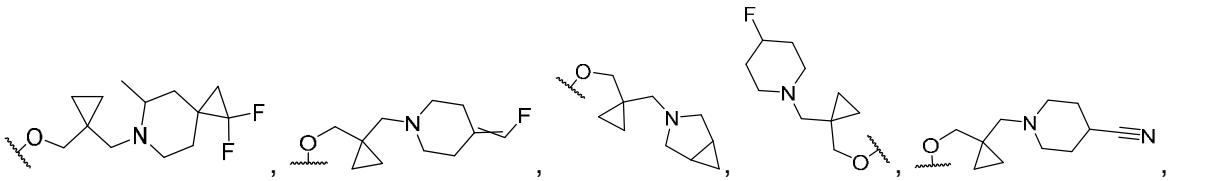
se selecciona de 

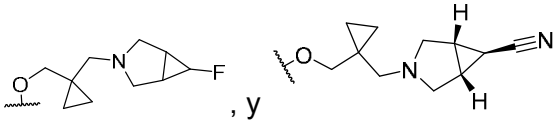




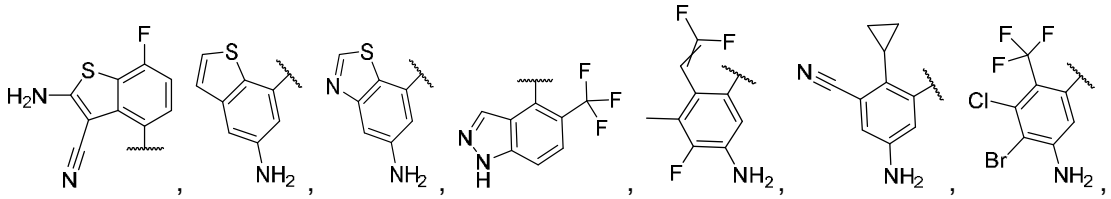


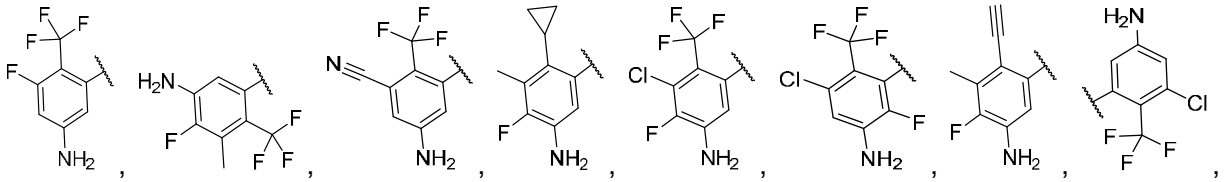


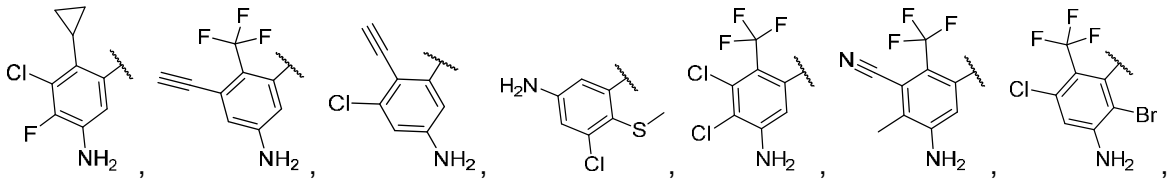


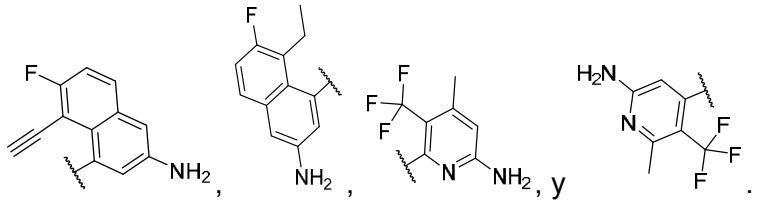


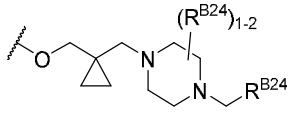
; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona

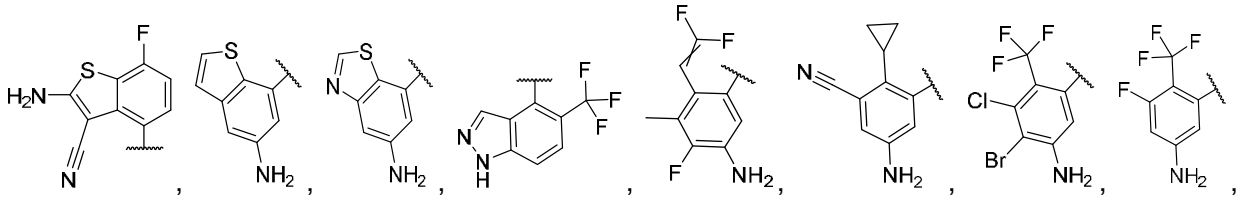
de 

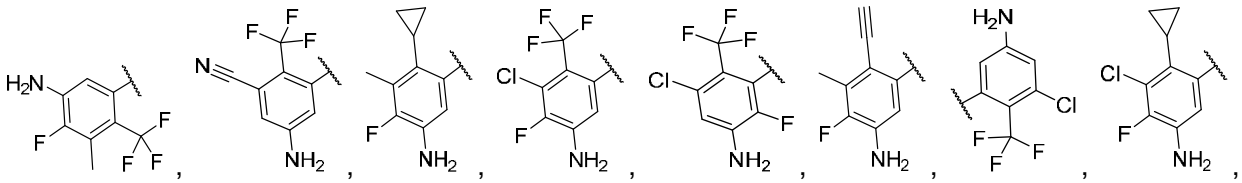


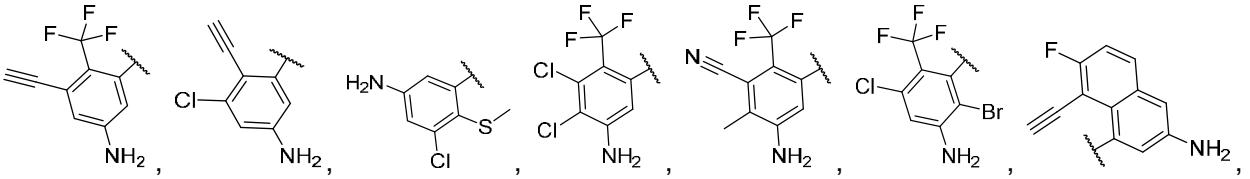


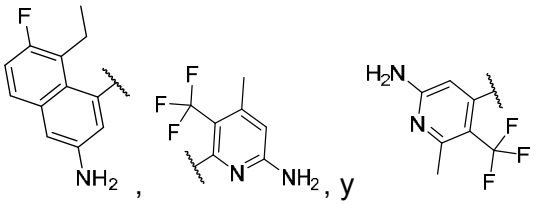


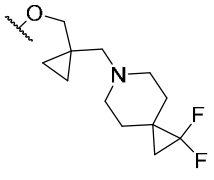
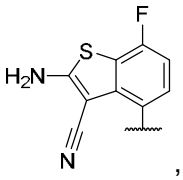
**[265]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7) o (a-8), $R^{B2}$ es  ; $R^{B24}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, alcoxi $C_{1-3}$ y haloalcoxi $C_{1-3}$; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de

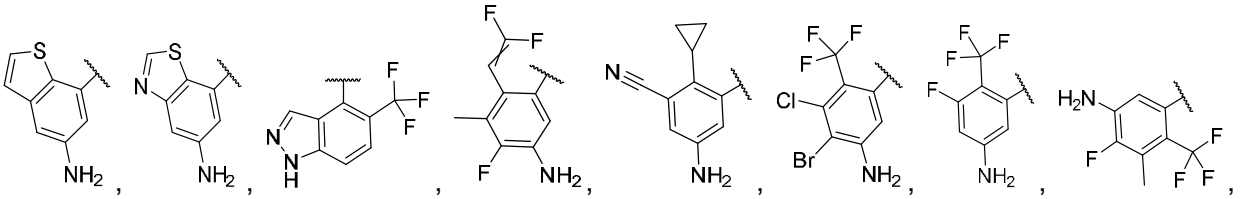


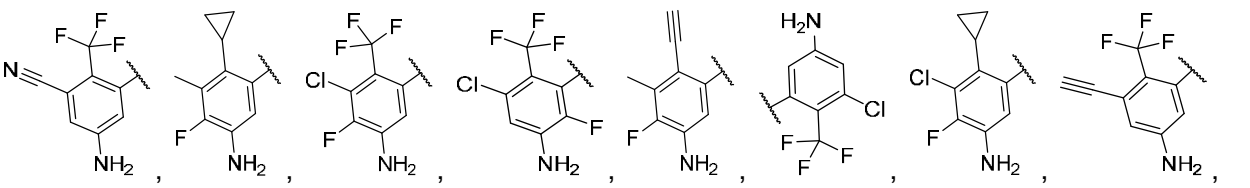


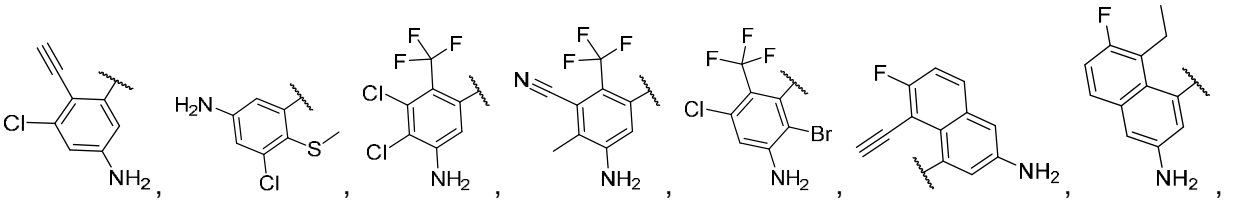




**[266]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es  ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,

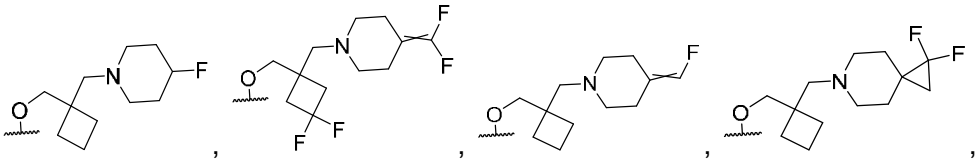
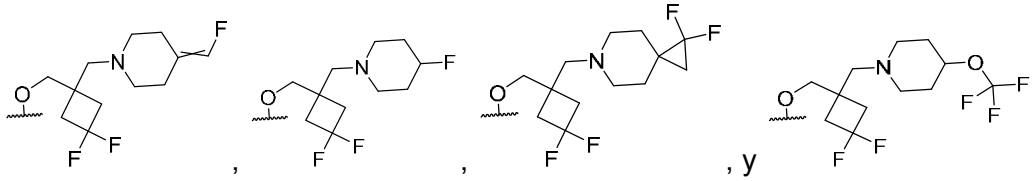
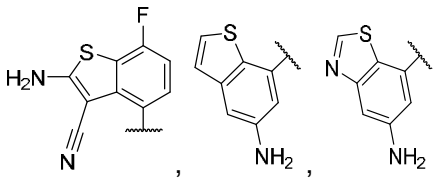


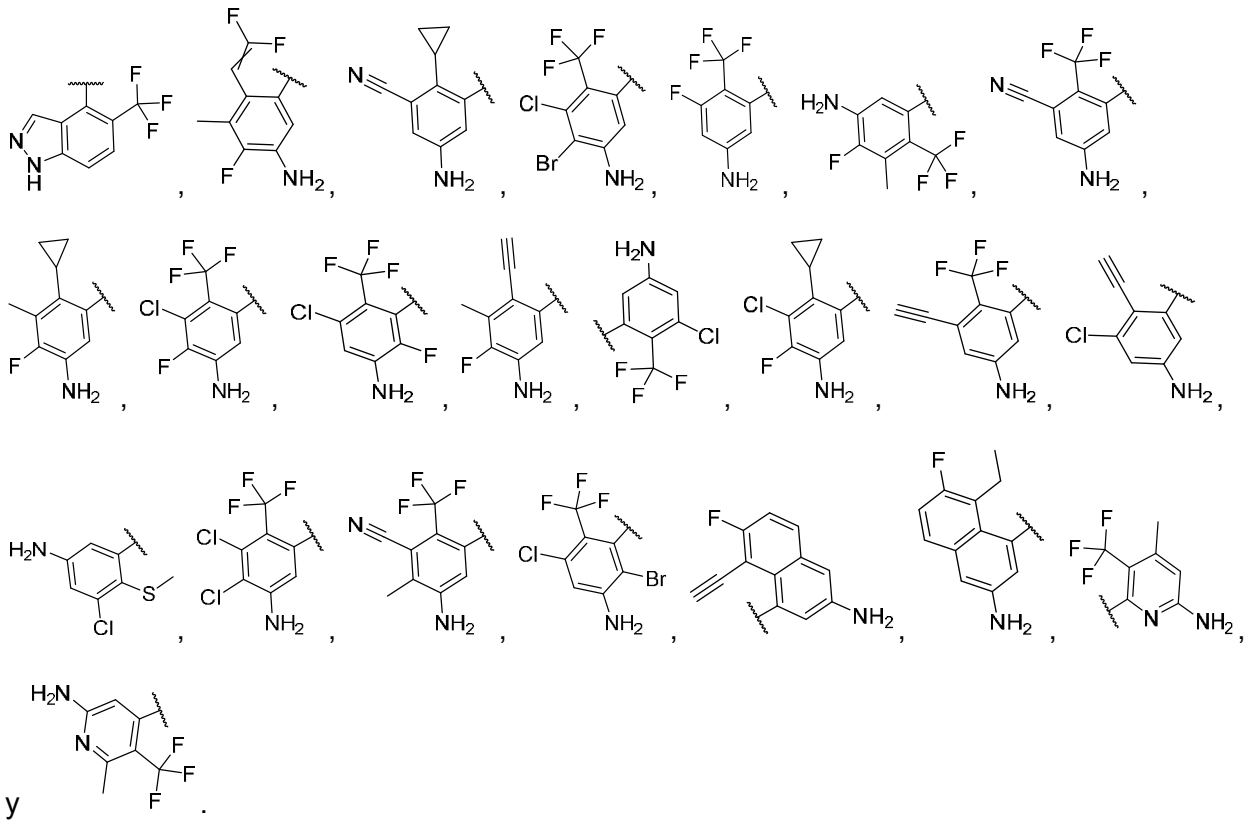




**[267]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-$CH_2$-(ciclobutil)-$CH_2$-(heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros)

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $=C(R^{B21})_2$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, y $-NH_2$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

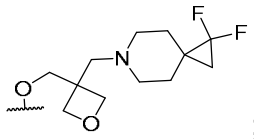
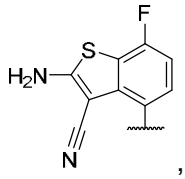
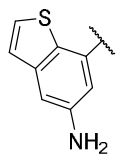
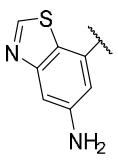
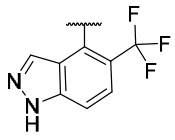
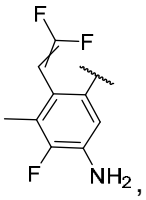
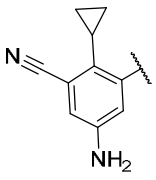
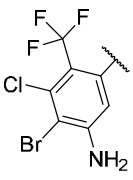
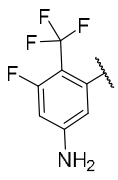
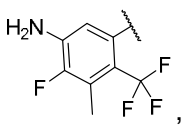
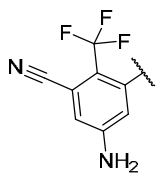
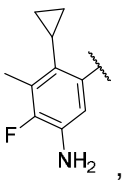
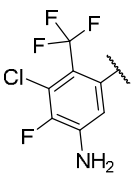
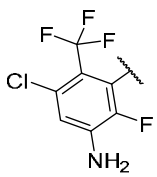
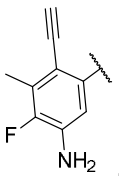
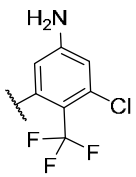
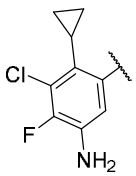
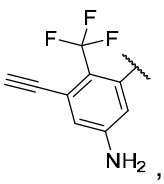
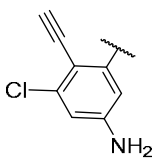
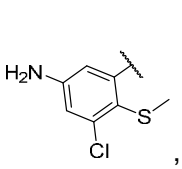
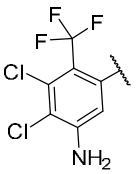
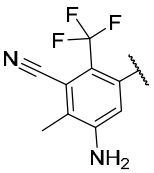
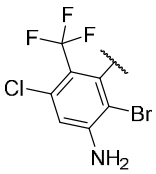
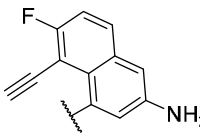
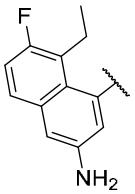
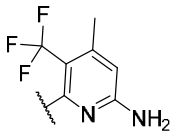
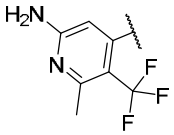
**[268]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,



y .

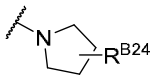
**[269]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-$CH_2$-(heterociclo de 3 a 4 miembros)-$CH_2$-(heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, =C($R^{B21}$)$_2$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, y -$NH_2$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -O$R^{B22}$, -S$R^{B22}$, -N ($R^{B22}$) ($R^{B23}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

**[270]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es  ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

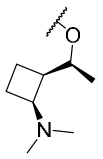
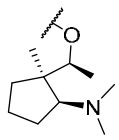
**[271]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{B20}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y

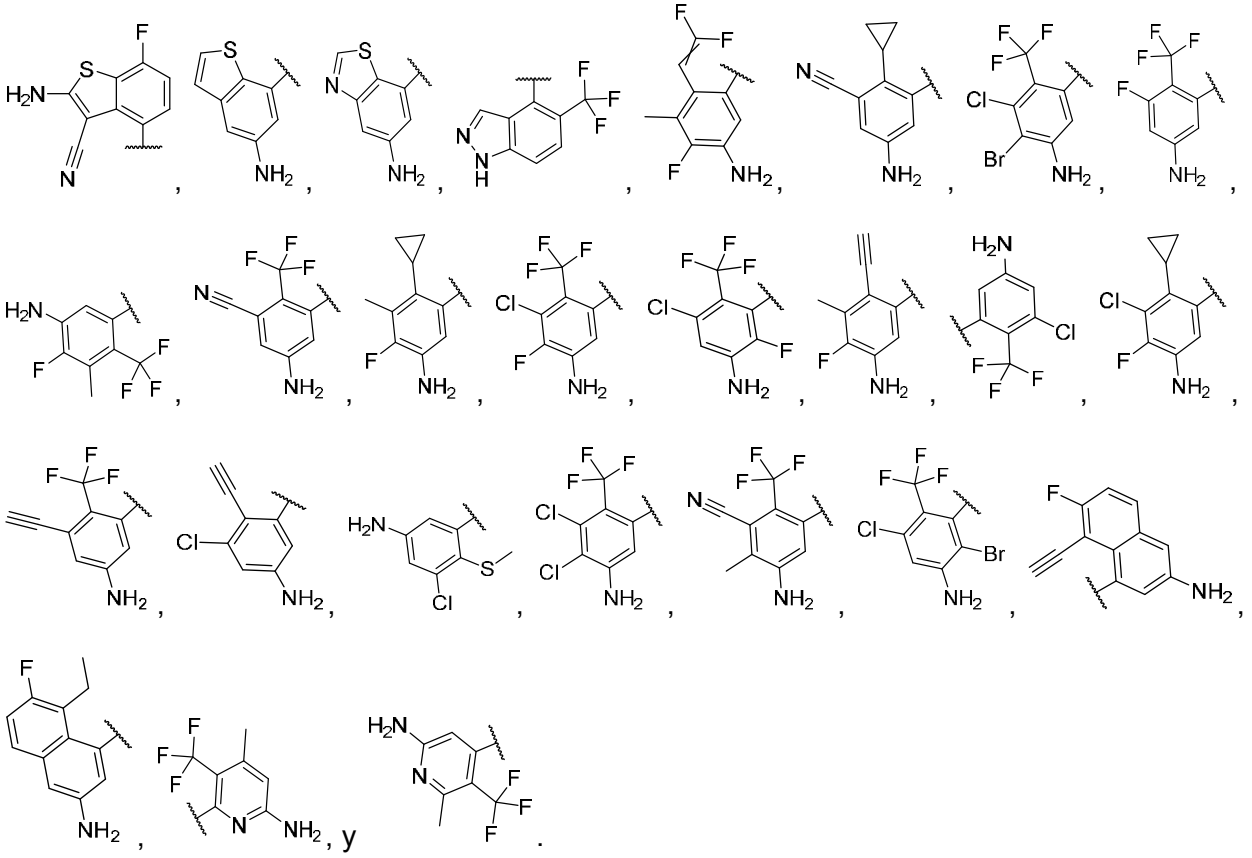
piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; y $R^{B20}$ es como se describe en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estos.

**[272]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es  ; $R^{B24}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -$NH_2$, alcoxi $C_{1-3}$, y haloalcoxi $C_{1-3}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -N ($R^{B22}$) ($R^{B23}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$),y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

**[273]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(carbociclo $C_{4-6}$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{B20}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; y $R^{B20}$ es como se describe en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estos.

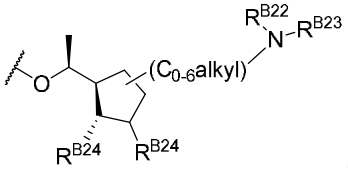
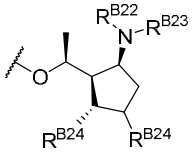
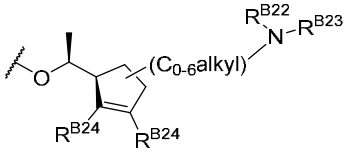
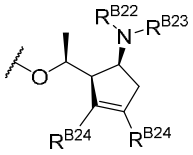
**[274]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7) o (a-8), $R^{B2}$

se selecciona de  y  ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de

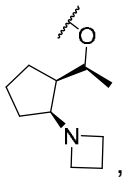
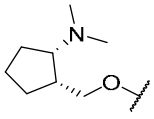
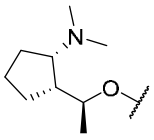
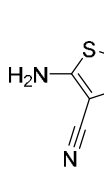
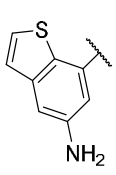
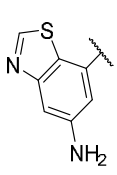
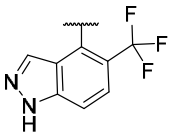
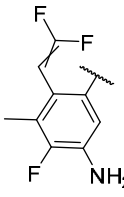
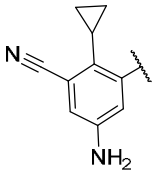
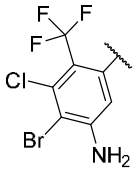
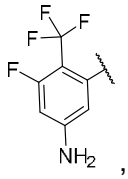
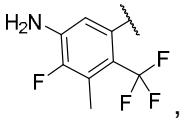
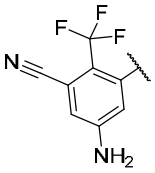
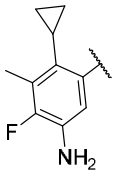
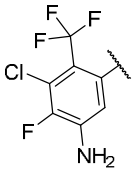
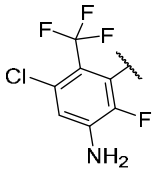
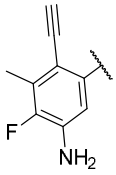
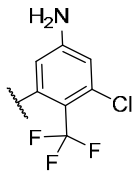
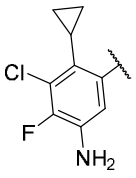
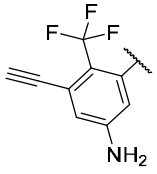
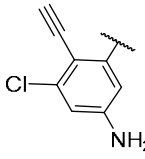
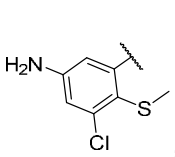
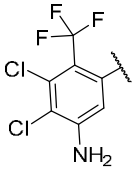
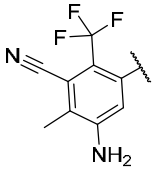
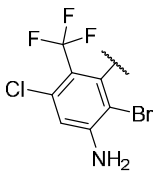
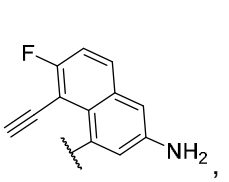
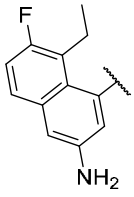
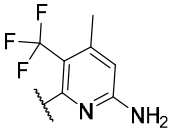
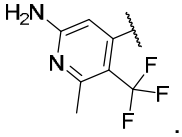


**[275]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-$CH_2$-(carbociclo $C_5$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -$OR^{B22}$, -$N(R^{B22})$ ($R^{B23}$), =$NR^{B22}$, y =$C(R^{B21})_2$; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, y -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, y -$N(R^{B22})(R^{B23})$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -N ($R^{B22}$) ($R^{B23}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$ -(carbociclo $C_{3-12}$),y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

**[276]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , ,  , y  ; $R^{B24}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -$OR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, y haloalcoxi $C_{1-3}$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -N ($R^{B22}$) ($R^{B23}$),

en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$),y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

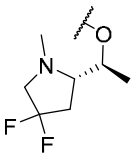
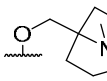
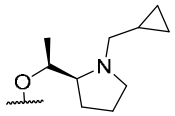
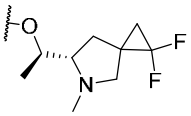
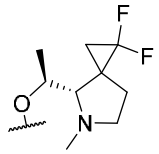
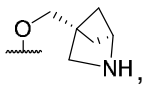
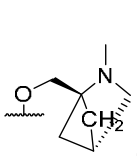
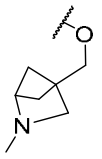
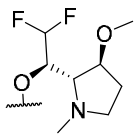
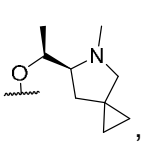
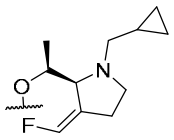
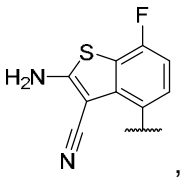
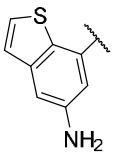
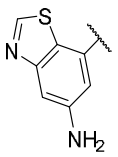
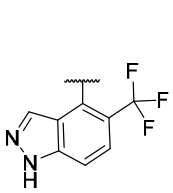
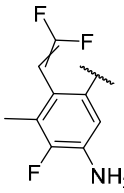
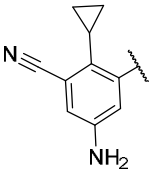
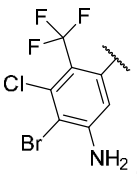
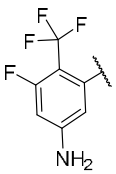
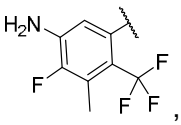
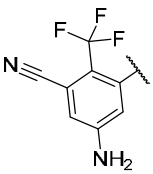
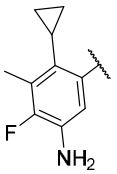
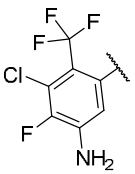
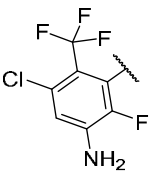
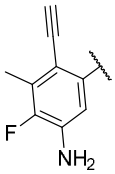
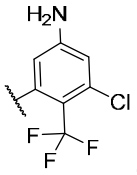
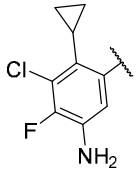
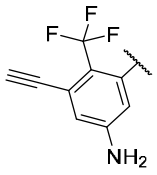
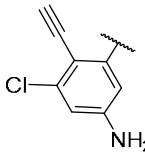
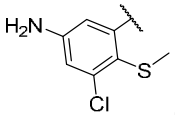
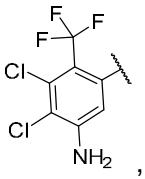
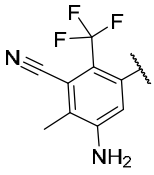
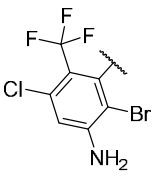
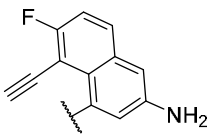
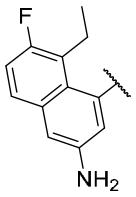
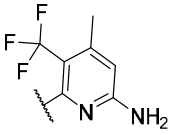
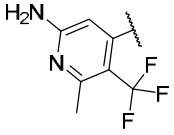
**[277]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de  ,  y  ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

**[278]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$

es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $R^{B20}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro $R^{B20}$; y $R^{B20}$ es como se describe en la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (a), (a-1), (a-2), (a-3), o cualquier modalidad de estos.

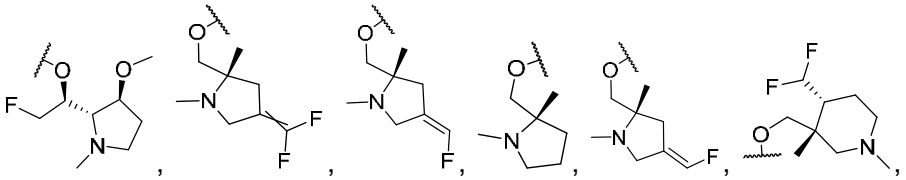
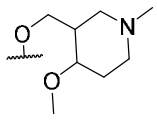
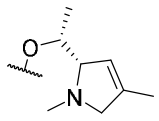
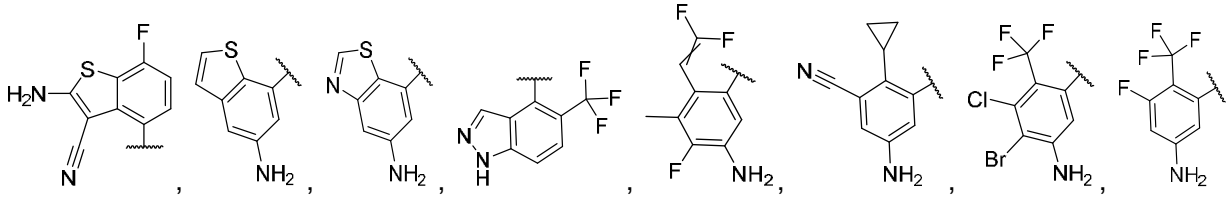
**[279]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, , -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, y $=C(R^{B21})_2$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, -CN, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, y $-N(R^{B22})(R^{B23})$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$),y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se

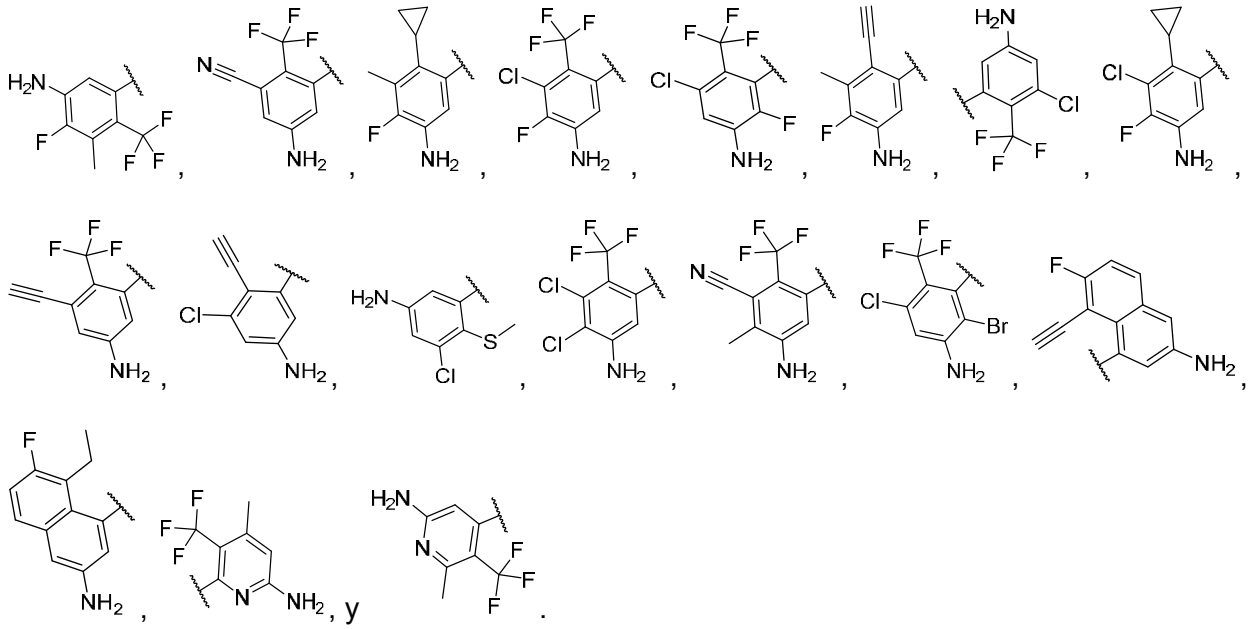
selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

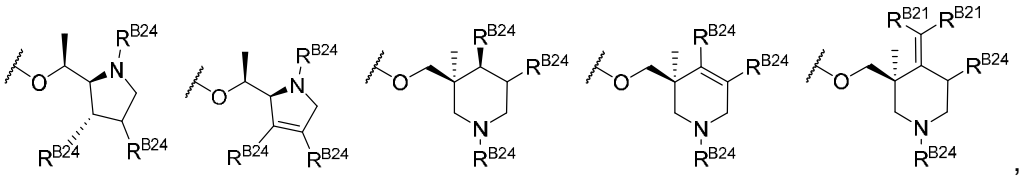
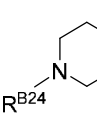
**[280]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

**[281]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros) opcionalmente

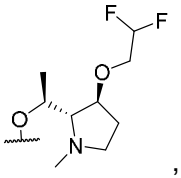
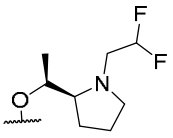
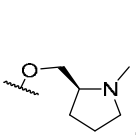
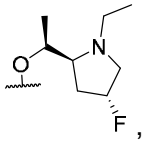
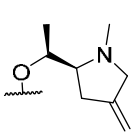
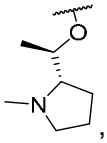
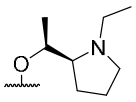
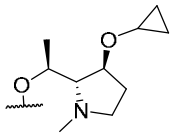
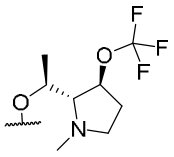
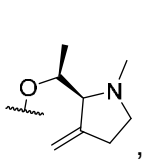
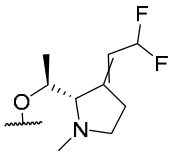
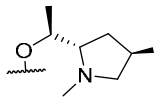
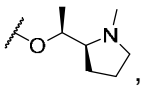
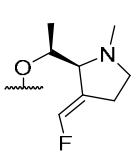
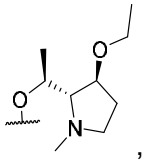
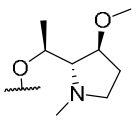
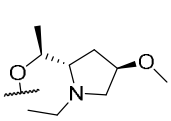
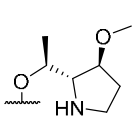
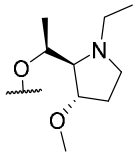
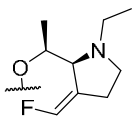
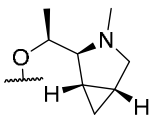
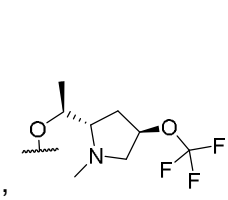
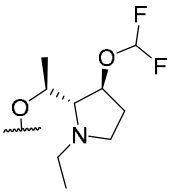
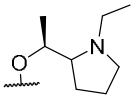
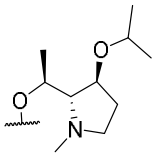
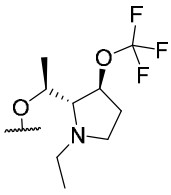
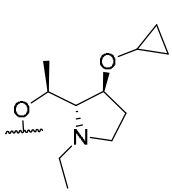
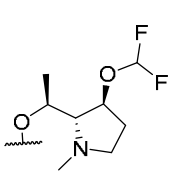
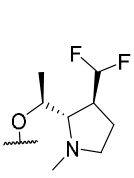
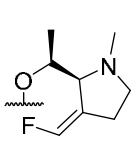
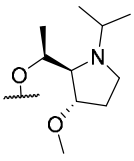
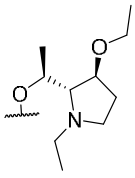
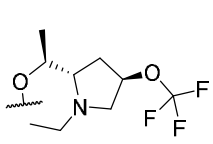
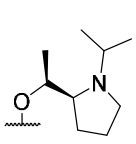
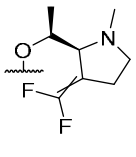
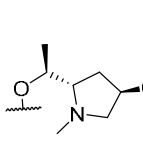
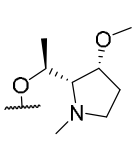
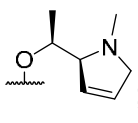
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $=C(R^{B21})_2$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, y $-NH_2$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

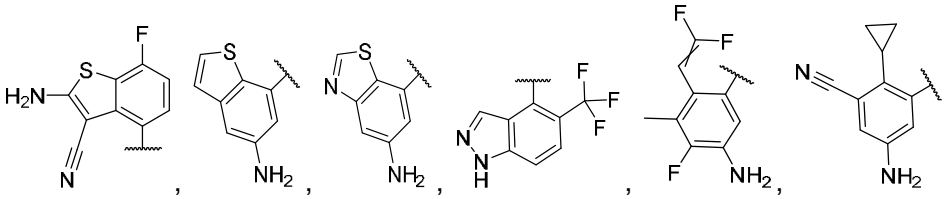
**[282]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de  , y   ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de 

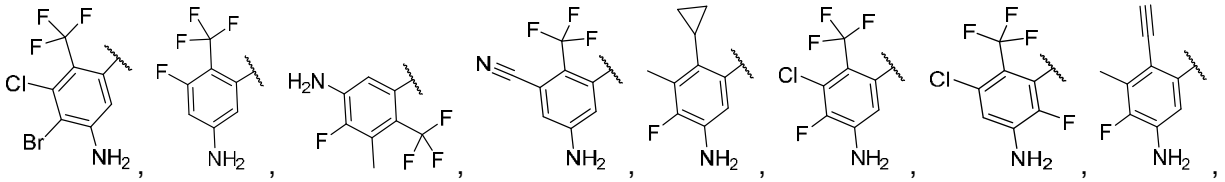


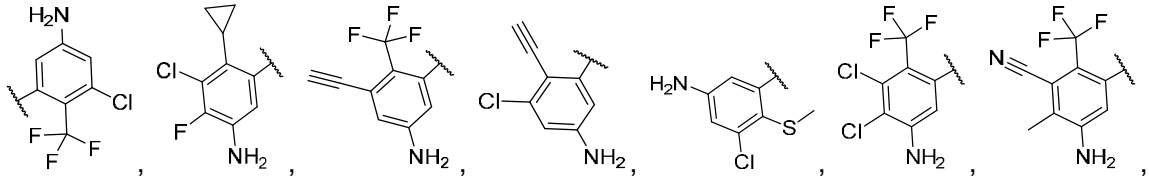
**[283]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de  , y  ; $R^{B24}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -$OR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$C(R^{B21})_2$, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, fenilo, y heteroarilo de 5 miembros; o dos $R^{B24}$ se unen para formar un carbociclo $C_{3-6}$ o heterociclo de 3 a 5 miembros; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -N ($R^{B22}$) ($R^{B23}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$),y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente

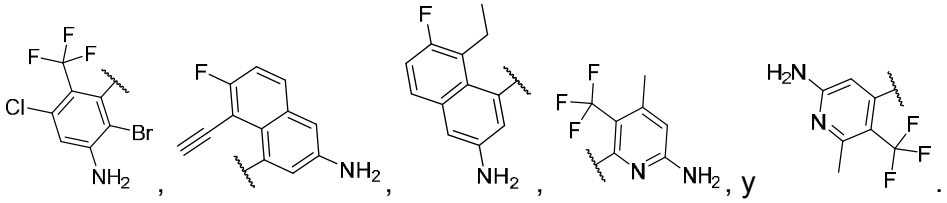
con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros.

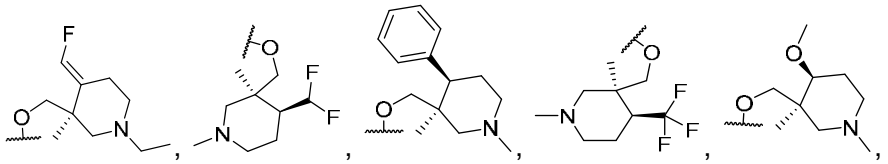
**[284]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se

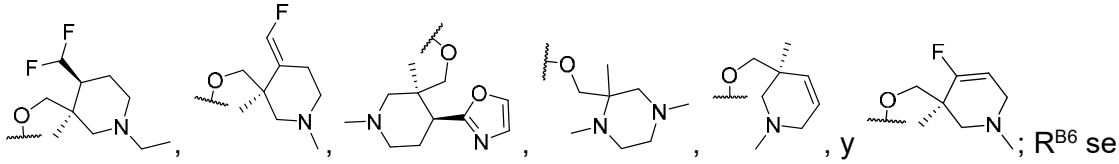
selecciona de 

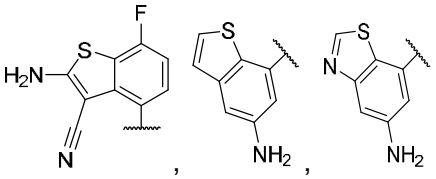


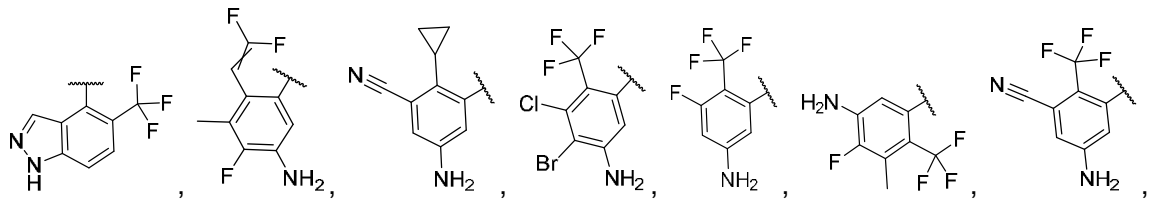
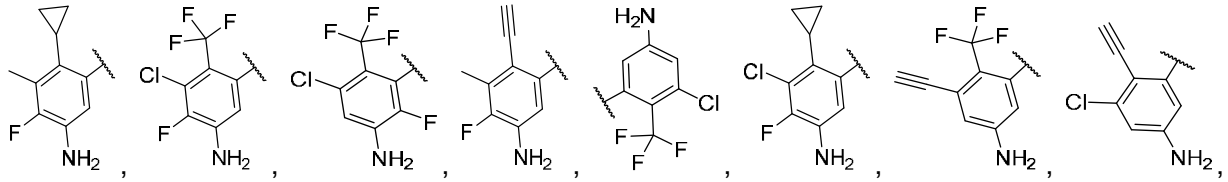
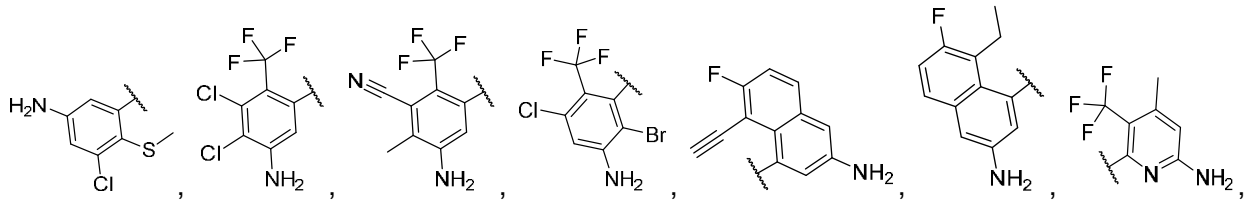
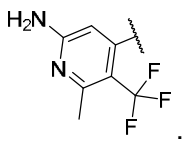


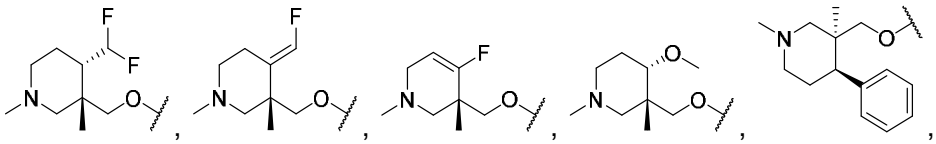
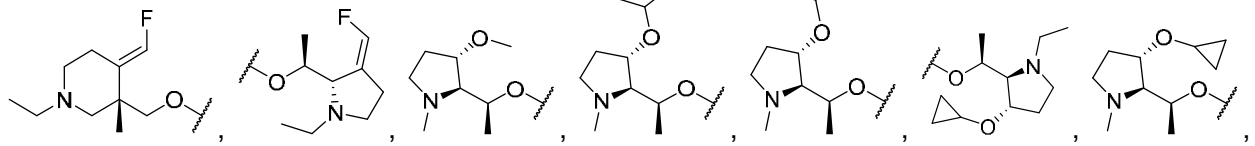
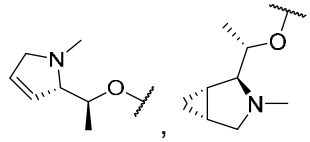
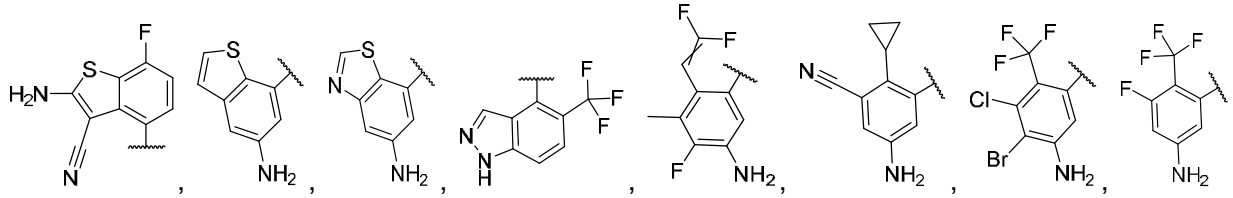


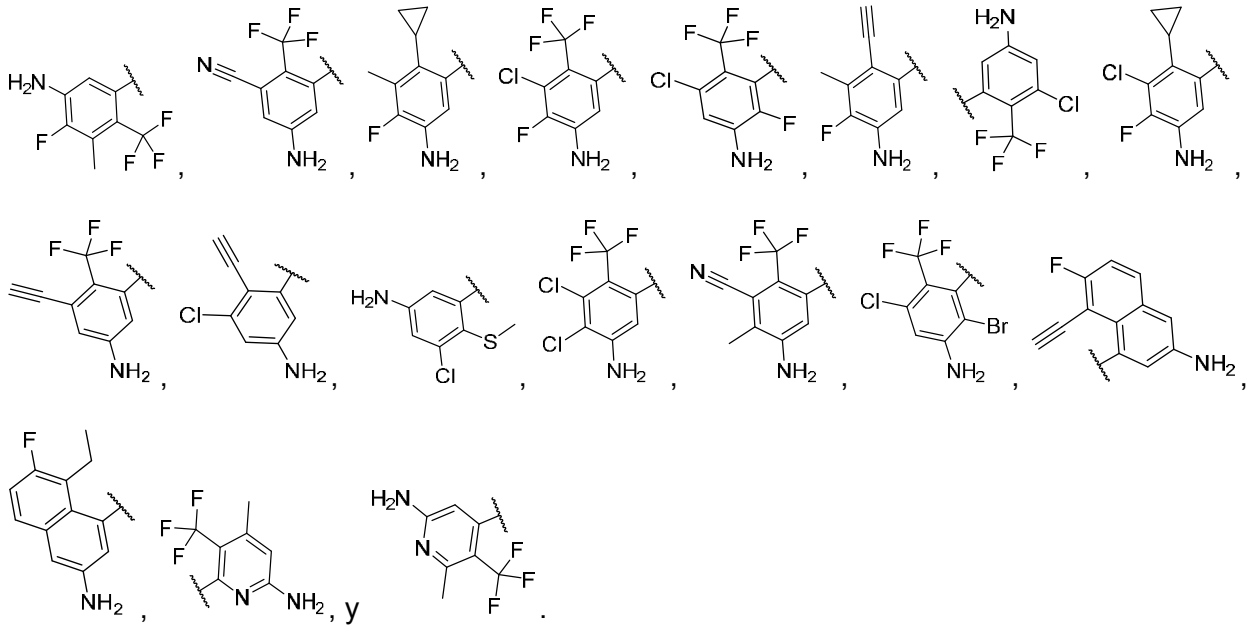
**[285]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de 



; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de 

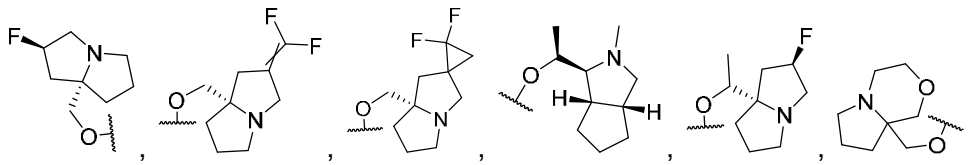
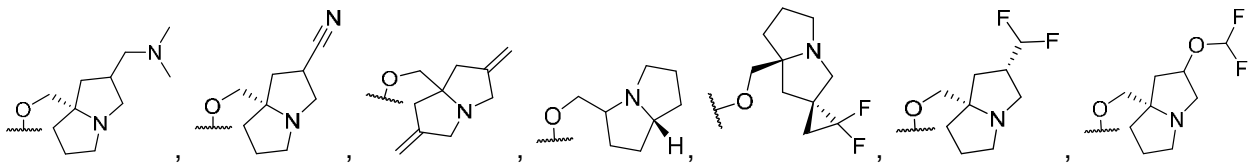
**[286]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de 


; y $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de 

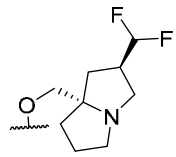
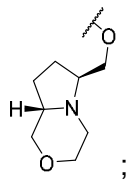


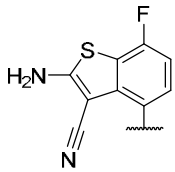
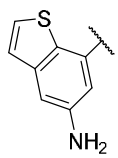
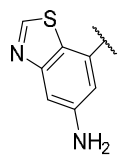
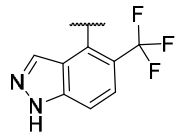
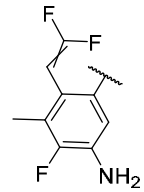
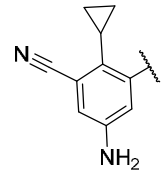
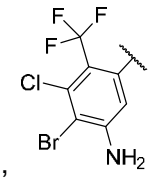
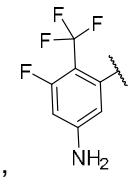
**[287]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 8 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $=C(R^{B21})_2$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, y $-N(R^{B22})(R^{B23})$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$, y haloalquilo $C_{1-3}$; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros); y $R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada

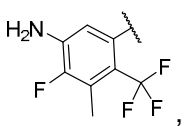
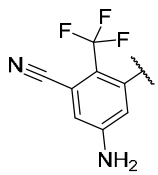
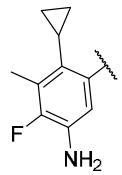
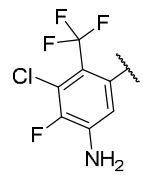
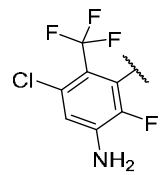
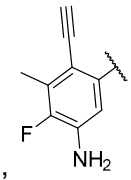
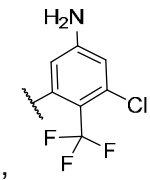
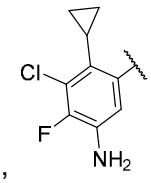
aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman heterociclo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8) o (a-8), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 8 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $=C(R^{B21})_2$, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo $C_1$, $-NH_2$, en donde el alquilo $C_1$ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7) o (a-7), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 8 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $=C(R^{B21})_2$, y alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B7}$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo $C_1$, $-NH_2$, en donde el alquilo $C_1$ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8) o (a-8), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_1$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 8 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo $C_1$, $-NH_2$, en donde el alquilo $C_1$ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7) o (a-7), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_1$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 8 a 10

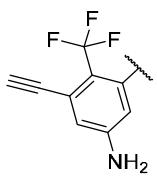
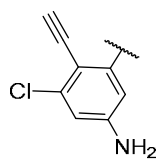
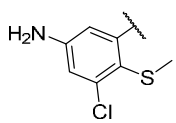
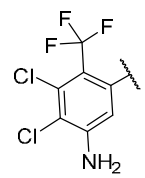
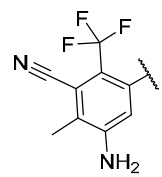
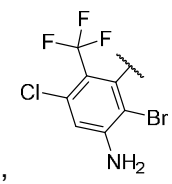
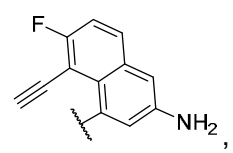
miembros) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; $R^{B7}$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo $C_1$, $-NH_2$, en donde el alquilo $C_1$ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8) o (a-8), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_1$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 8 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más $=C(R^{B21})_2$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B6}$ se selecciona de halógeno y haloalquilo $C_1$; $R^{B7}$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo $C_1$, $-NH_2$, en donde el alquilo $C_1$ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7) o (a-7), $R^{B2}$ es -O-(alquileno $C_1$)-(heterociclo que contiene nitrógeno de 8 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más $=C(R^{B21})_2$; $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y halógeno; $R^{B7}$ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, alquilo $C_1$, $-NH_2$, en donde el alquilo $C_1$ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

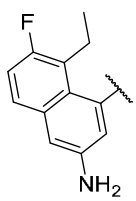
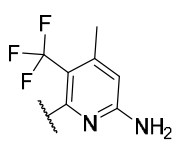
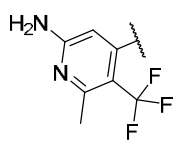
**[288]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), (A-8), (a-7), o (a-8), $R^{B2}$ se selecciona de  ,  .

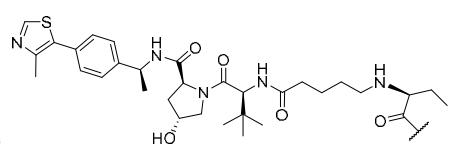
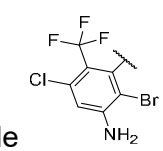
 , y  ; $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; y $R^{B7}$ se selecciona de

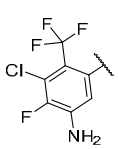
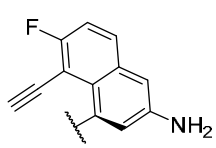
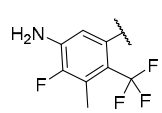
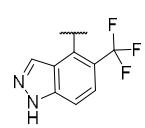
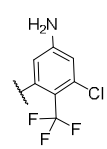
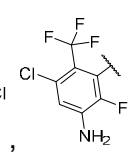
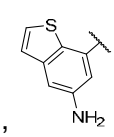
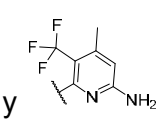
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

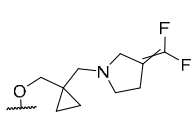
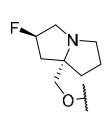
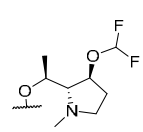
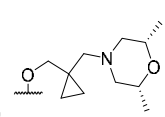
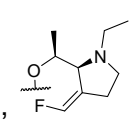
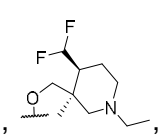
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

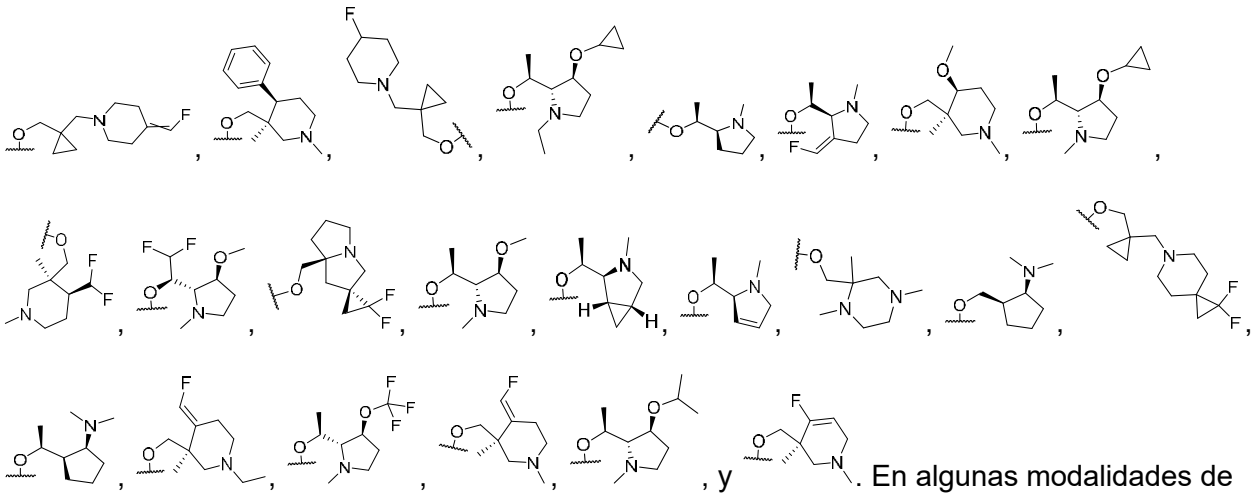
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

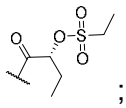
 ,  , y  .

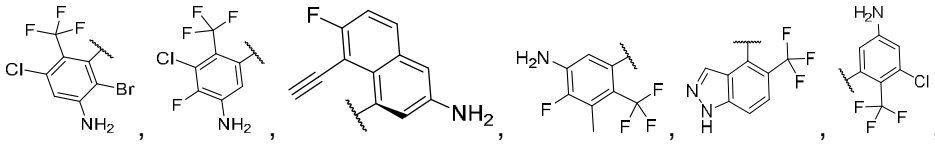
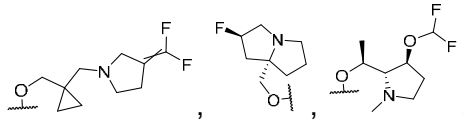
**[289]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3-DG$ es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  ,

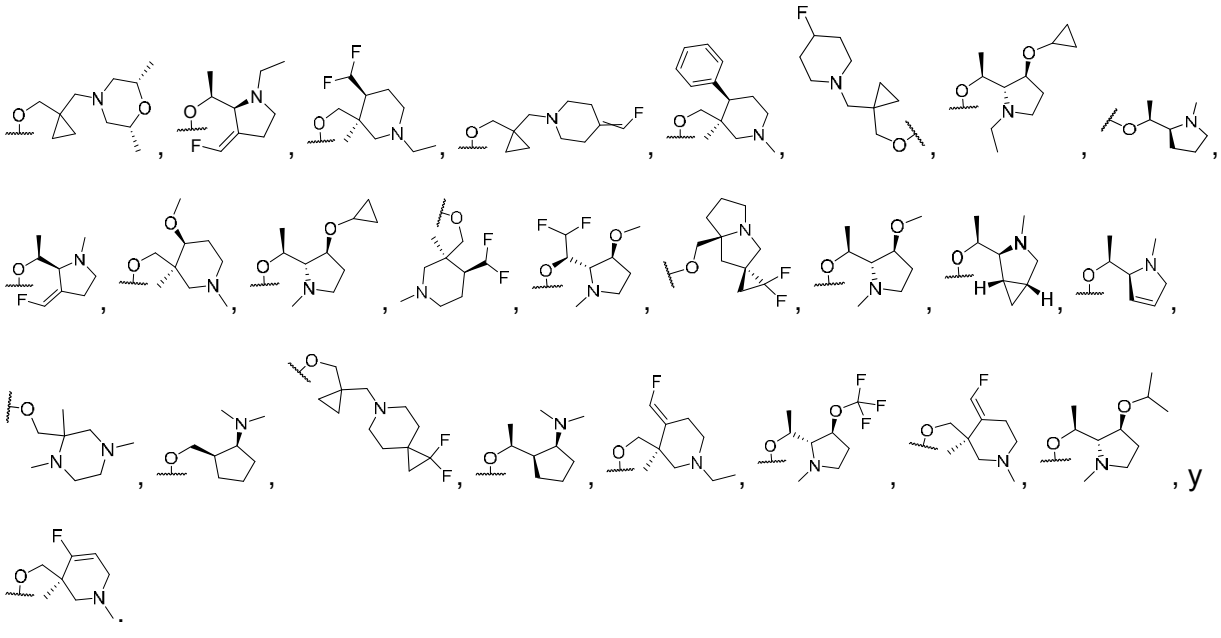
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; y

$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,

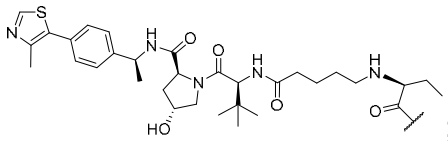
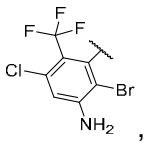
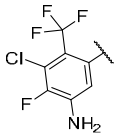
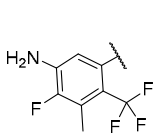
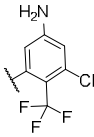
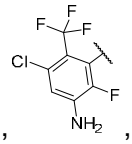
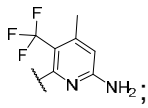
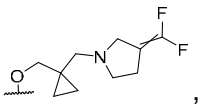
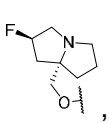
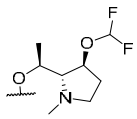
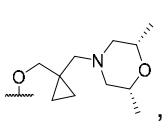
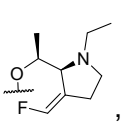
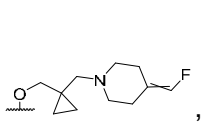
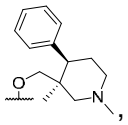
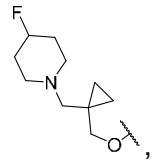
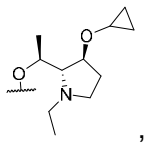
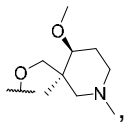
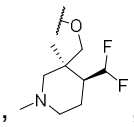
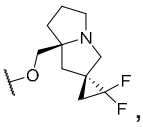
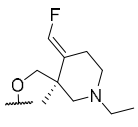
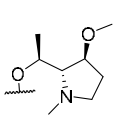
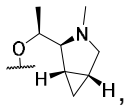
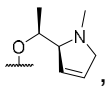
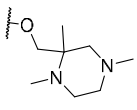
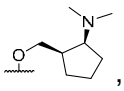
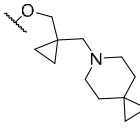
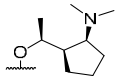
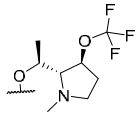
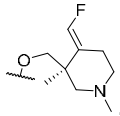
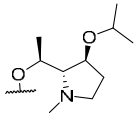
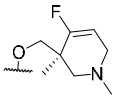
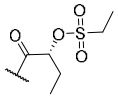
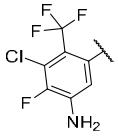
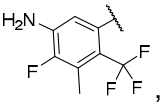
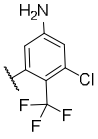
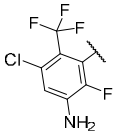
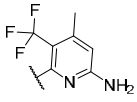
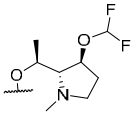
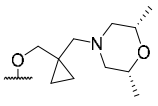
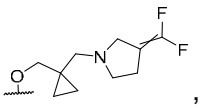
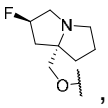
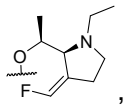
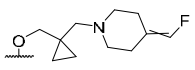
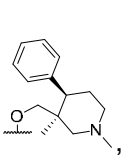
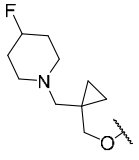
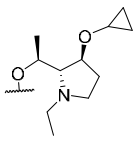
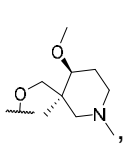
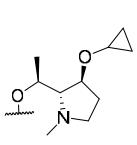
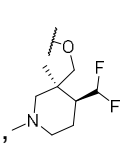
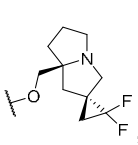
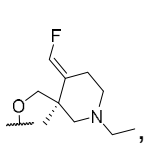
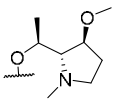
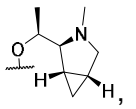
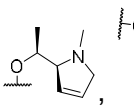
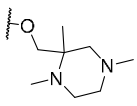
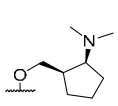
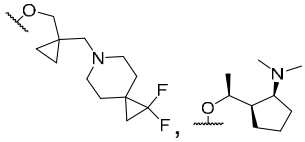
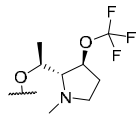
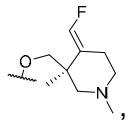


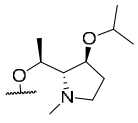
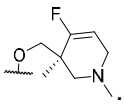
un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-LG es  ;

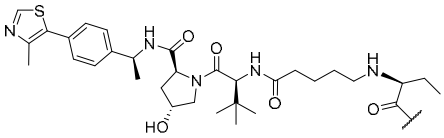
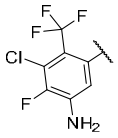
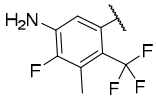
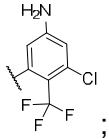
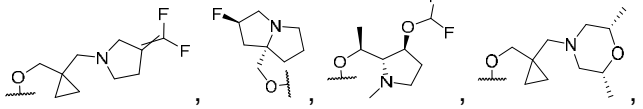
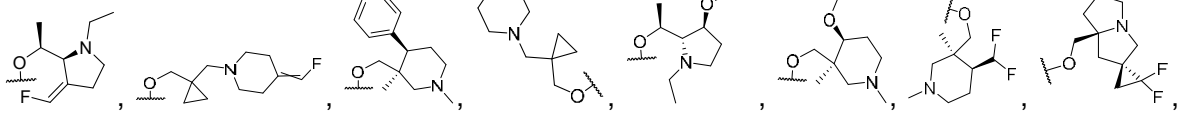
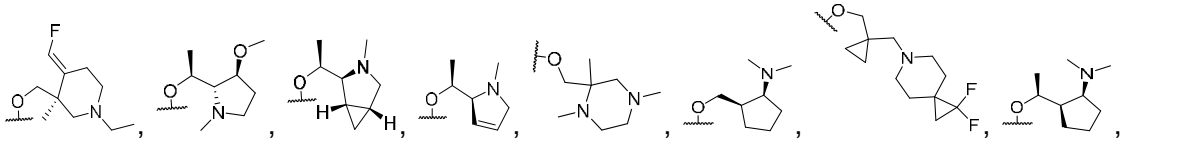
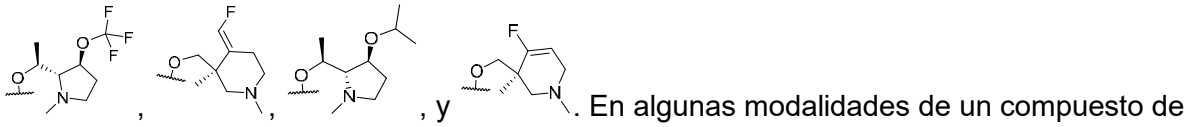
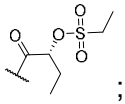
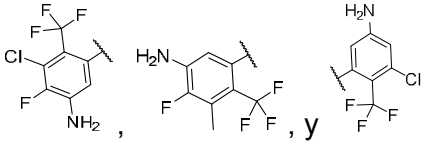
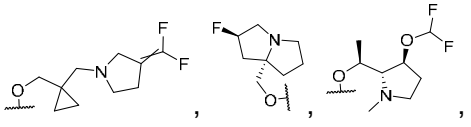
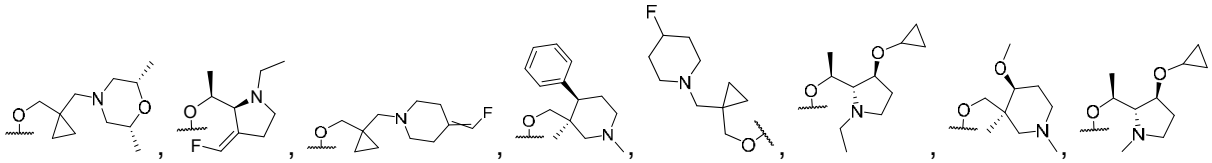
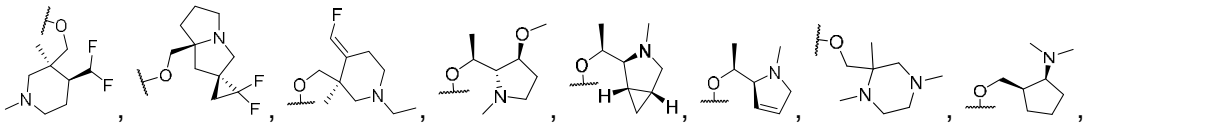
$R^{B7}$ se selecciona de  , y $R^{B2}$ se selecciona de  ,

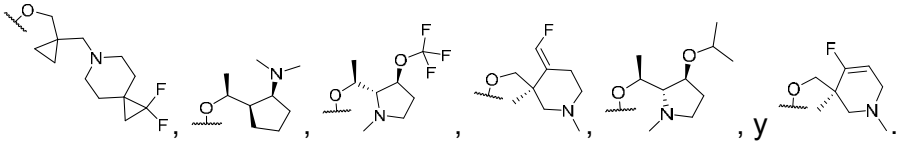


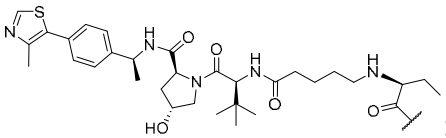
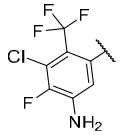
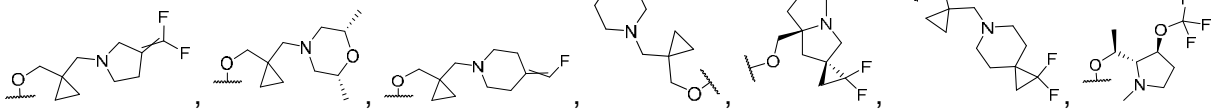
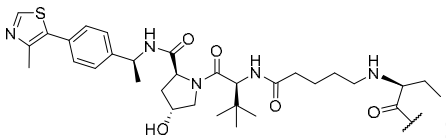
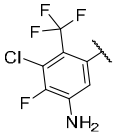
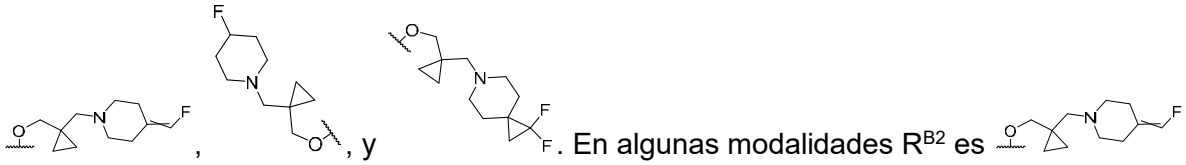
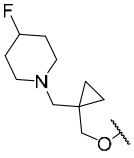
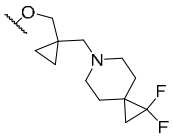
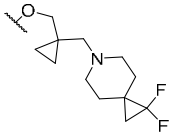
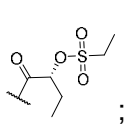
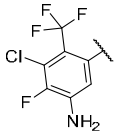
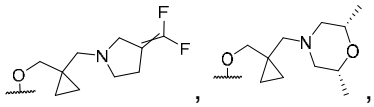
**[290]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl

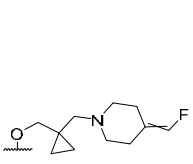
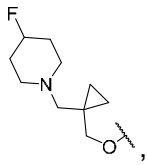
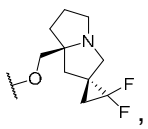
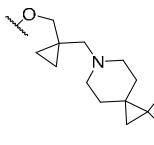
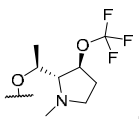
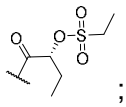
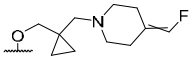
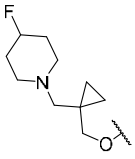
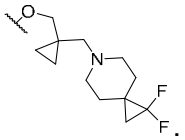
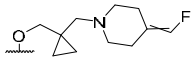
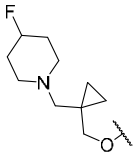
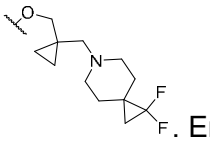
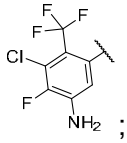
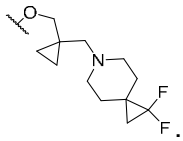
y -$CF_3$; -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  ,  , y  ; y R$^{B2}$ se selecciona de   ,  ,  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

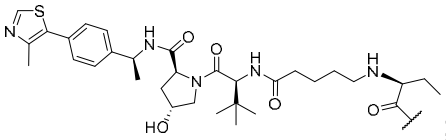
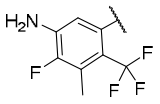
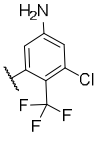
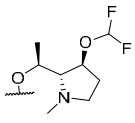
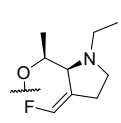
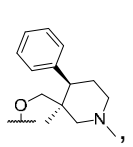
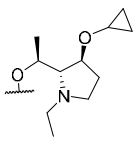
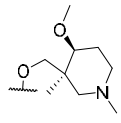
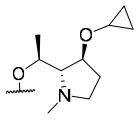
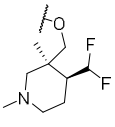
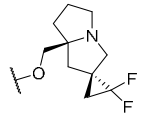
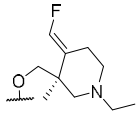
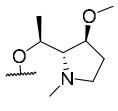
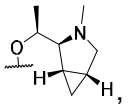
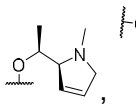
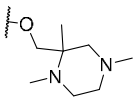
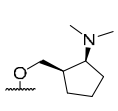
 y  .

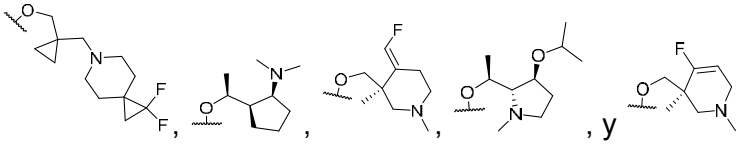
**[291]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de   , y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de     , y . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  , y ; y $R^{B2}$ se selecciona de   

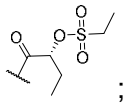
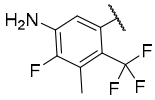
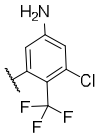
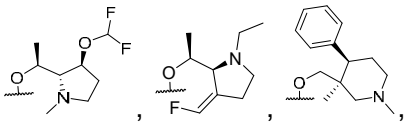


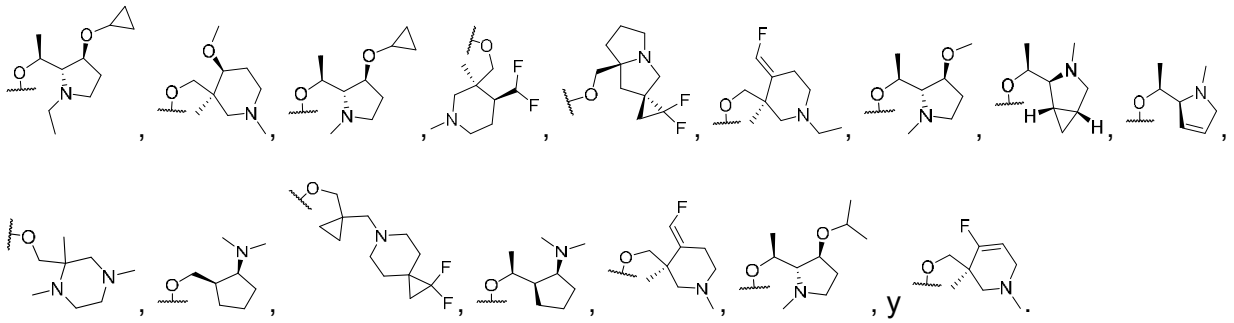
**[292]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades $R^{B2}$ es . En algunas modalidades $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades $R^{B6}$ es $-CF_3$; $R^{B7}$ es ; y $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  .

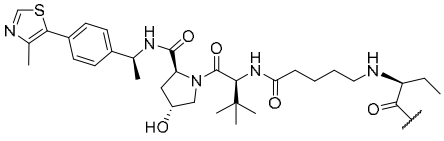
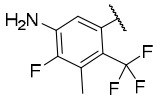
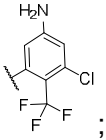
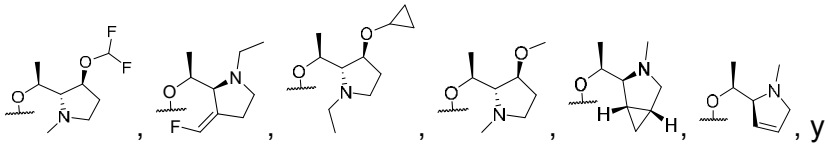
 ,  ,  ,  ,  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ es ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  . En algunas modalidades $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades $R^{B6}$ es -$CF_3$; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ es  .

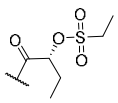
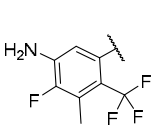
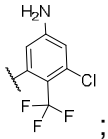
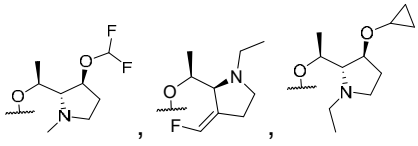
**[293]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

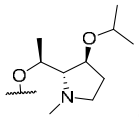


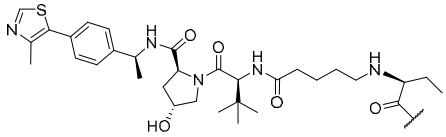
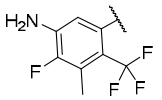
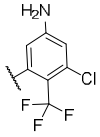
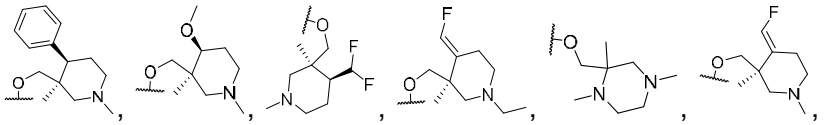
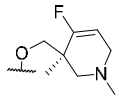
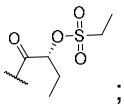
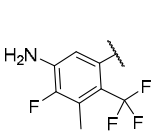
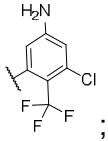
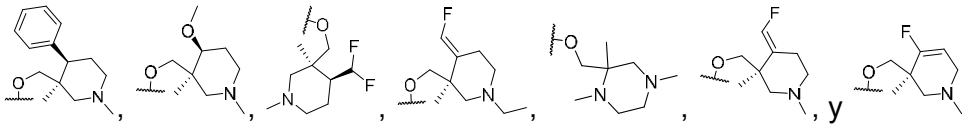
compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de 

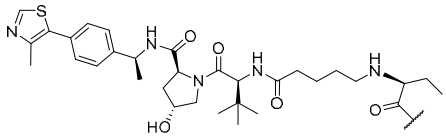
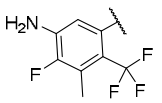
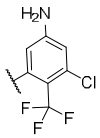
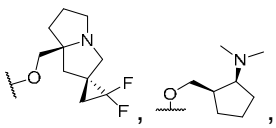
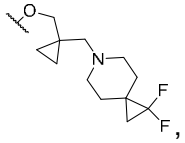
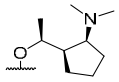
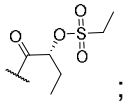
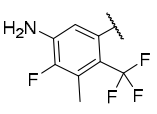
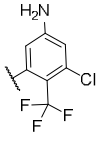
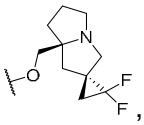


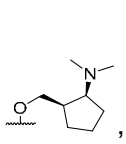
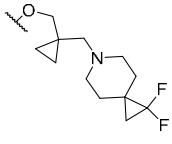
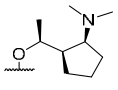
**[294]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de 

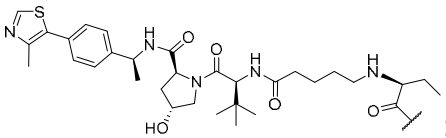
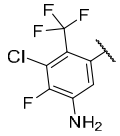
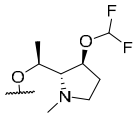
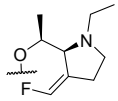
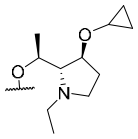
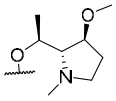
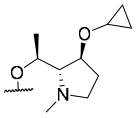
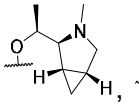
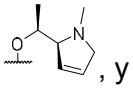
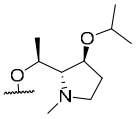
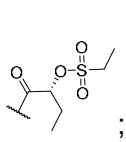
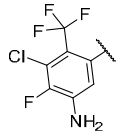
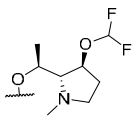
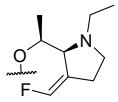
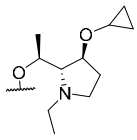
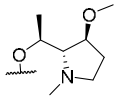
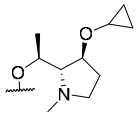
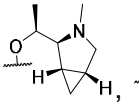
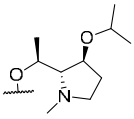
. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y -$CF_3$; -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de 

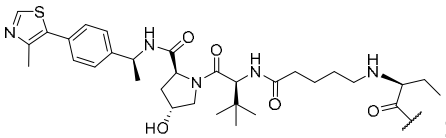
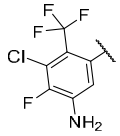
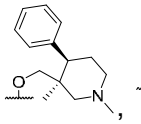
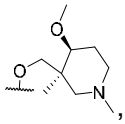
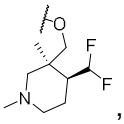
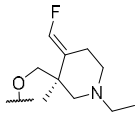
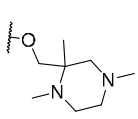
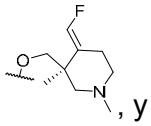
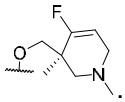
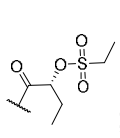
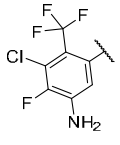
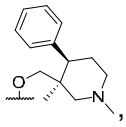
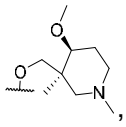
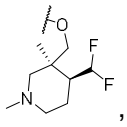

.

**[295]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  , y .

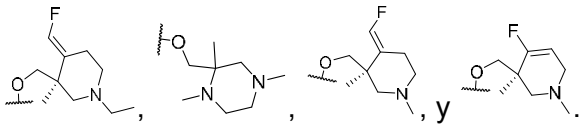
**[296]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  , ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,

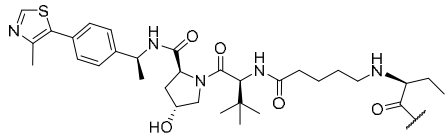
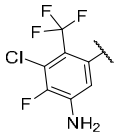
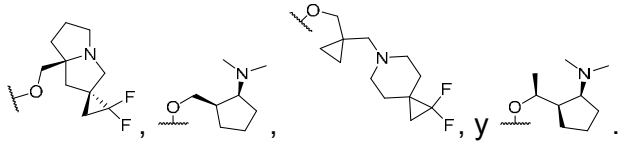
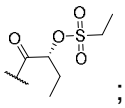
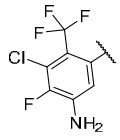
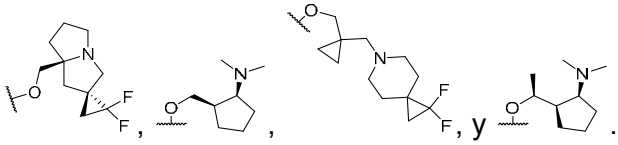
 ,  , y  .

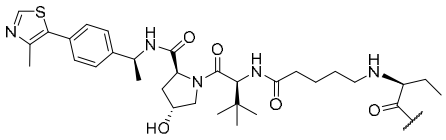
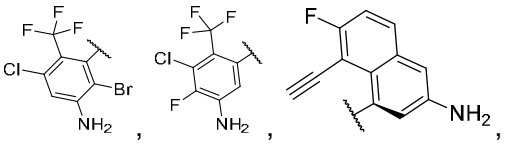
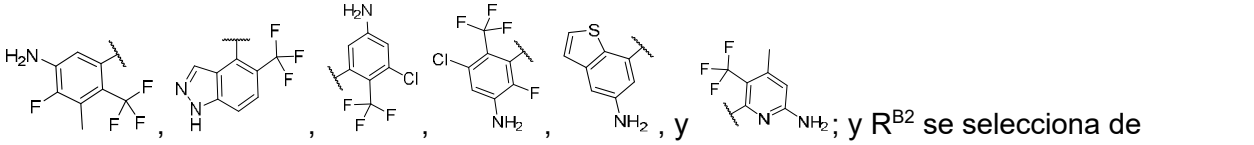
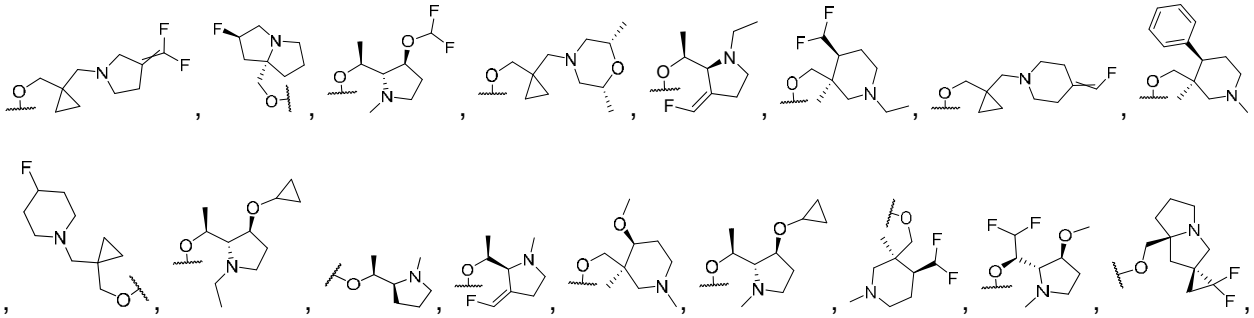
**[297]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , , y  .

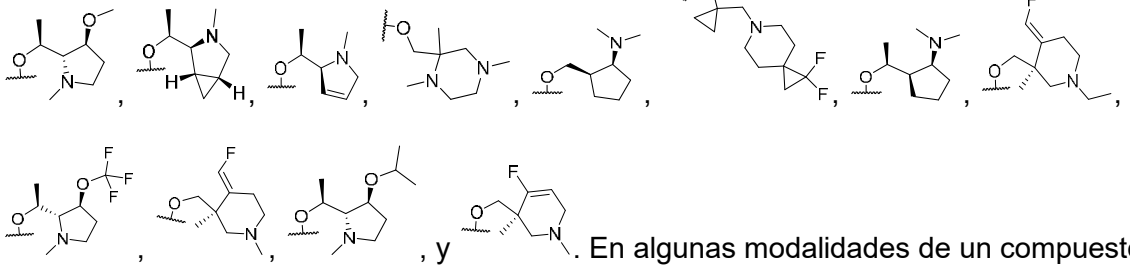
**[298]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,

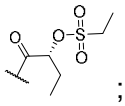
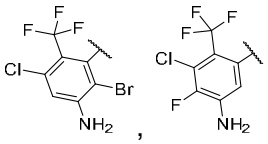
25

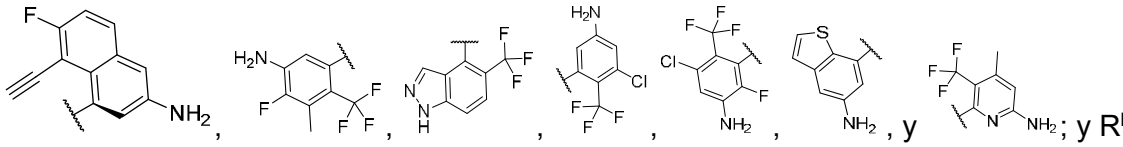


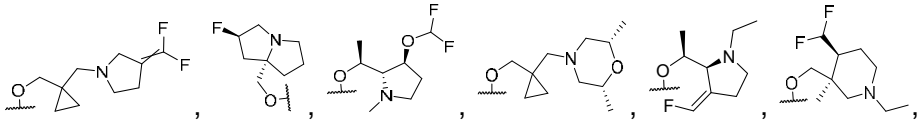
**[299]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-8), $R^{B6}$ se selecciona de -Cl y $-CF_3$; $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  .

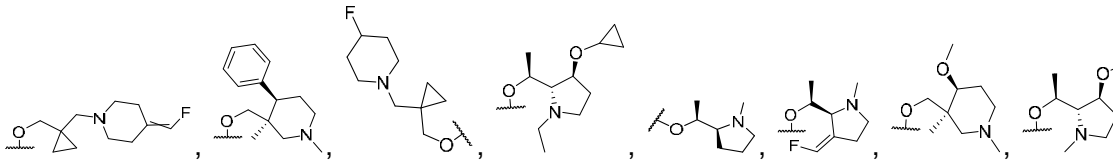
**[300]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), $-J^1-J^2-J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  .

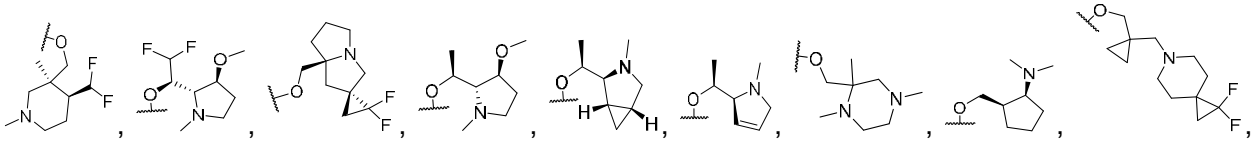


Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de 

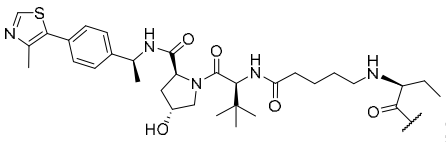
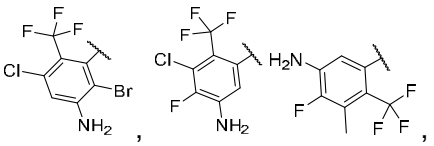


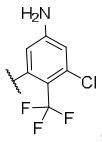
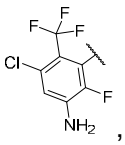
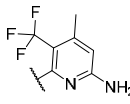
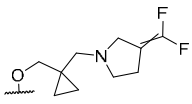
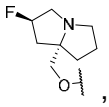
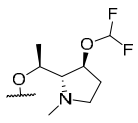
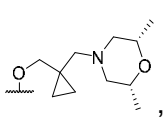
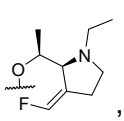
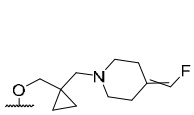
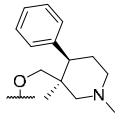
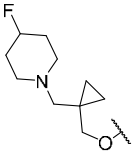
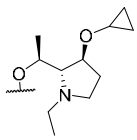
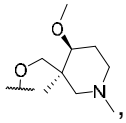
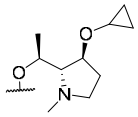
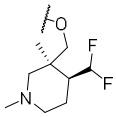
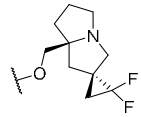
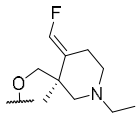
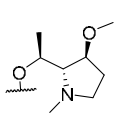
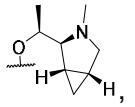
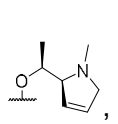
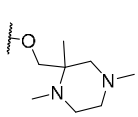
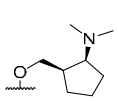
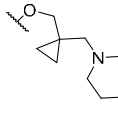
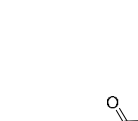
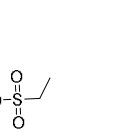
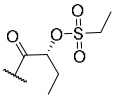
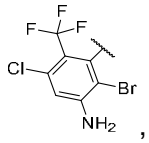
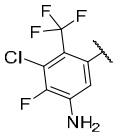
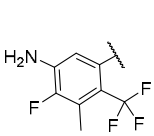
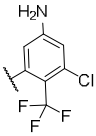
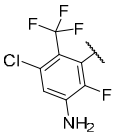
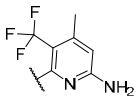
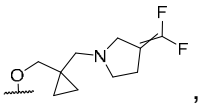
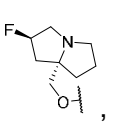
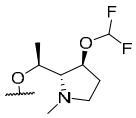
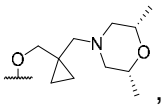
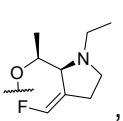
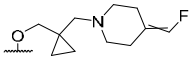
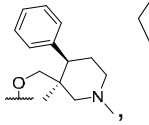
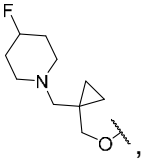
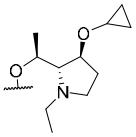
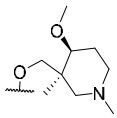
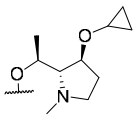
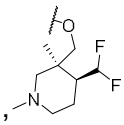
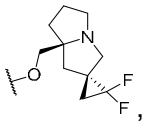
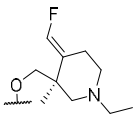
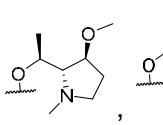
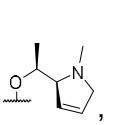
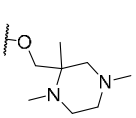
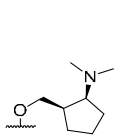
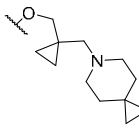
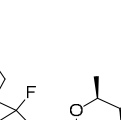
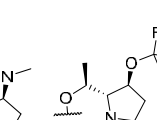
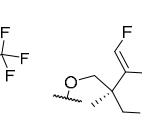
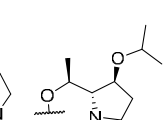
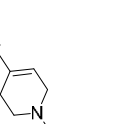
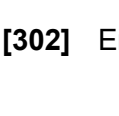
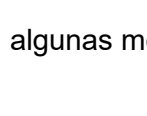
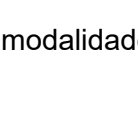
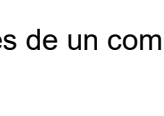
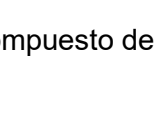
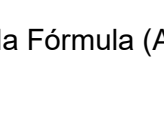
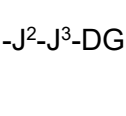
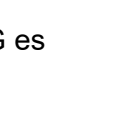
selecciona de 



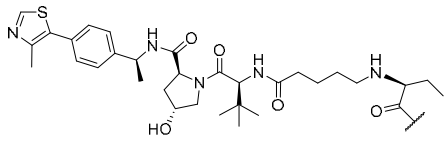
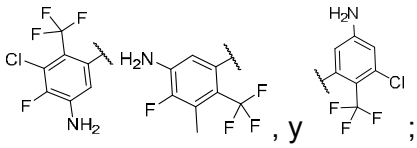
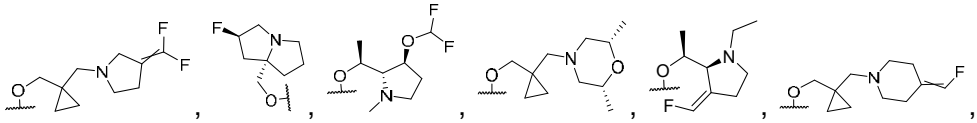
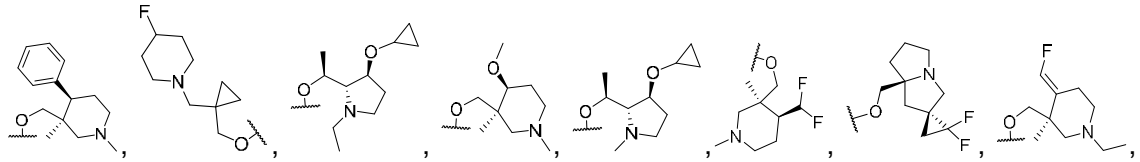
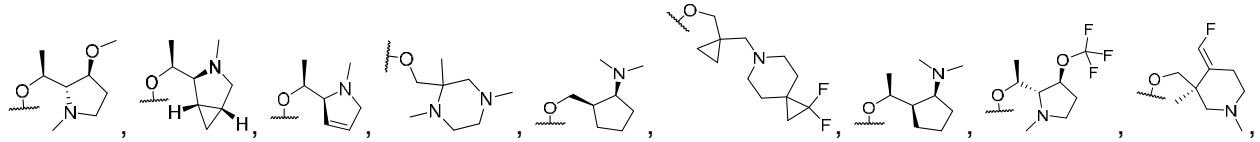
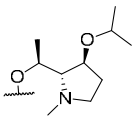
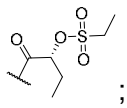
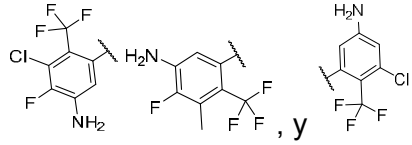
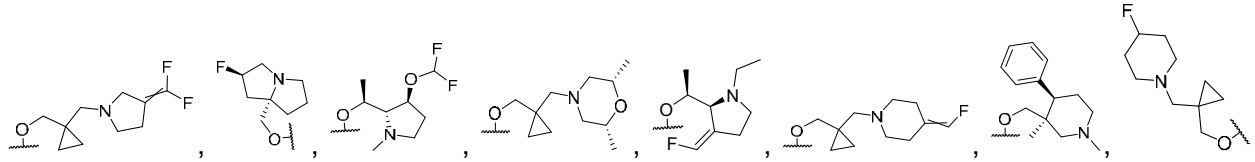
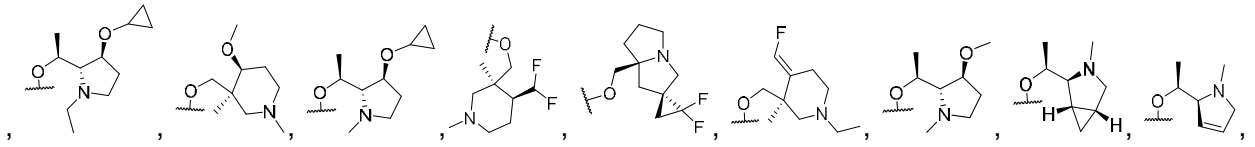
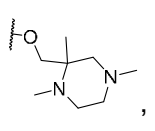


**[301]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es

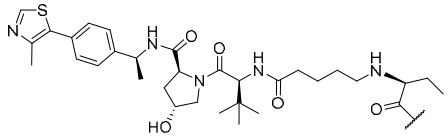
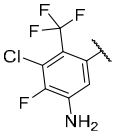
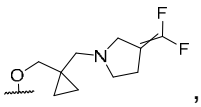
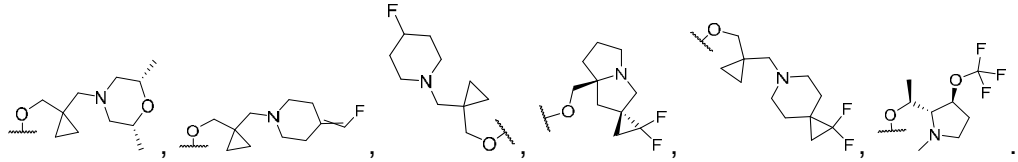
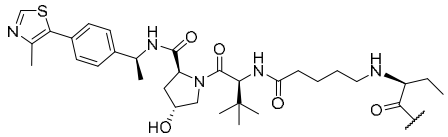
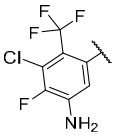
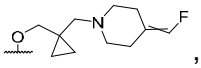
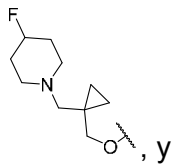
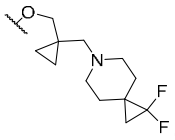
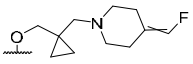
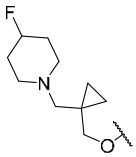
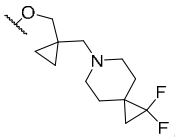
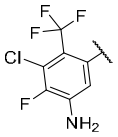
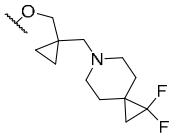
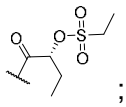
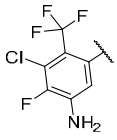
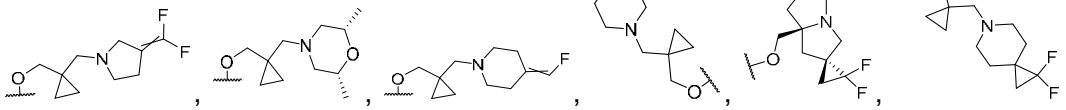
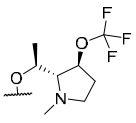
 ; $R^{B7}$ se selecciona de 

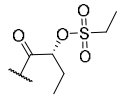
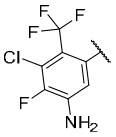
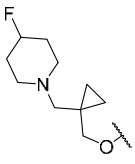
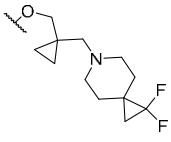
 ,  , y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,  ,  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , , , , , , , , , , , , , , , , , , , y .

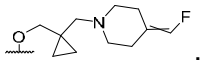
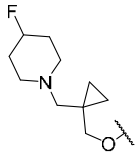
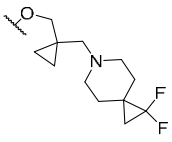
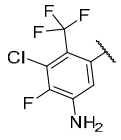
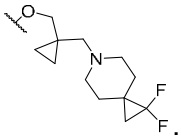
**[302]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es

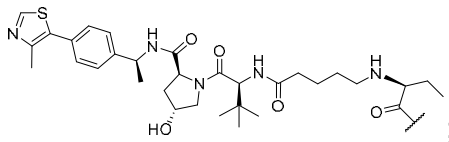
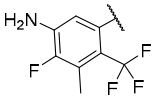
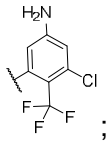
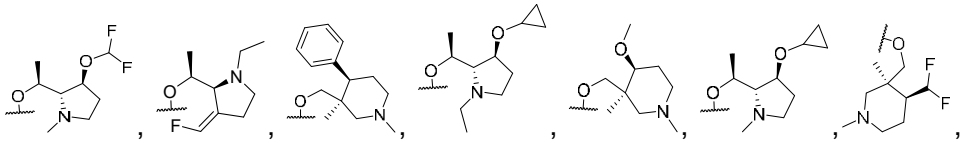
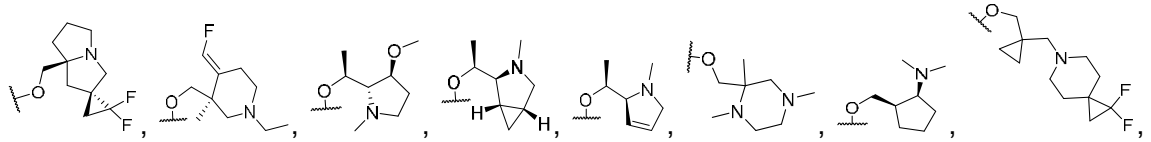
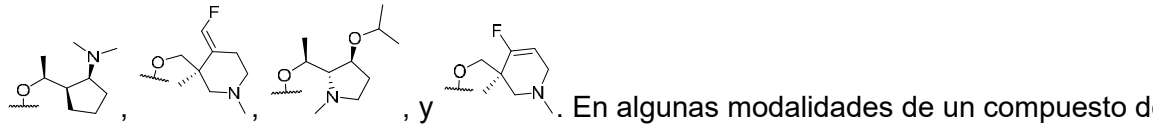
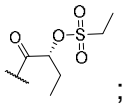
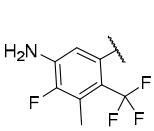
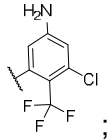

; $R^{B7}$ se selecciona de  , y ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  , y ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  .

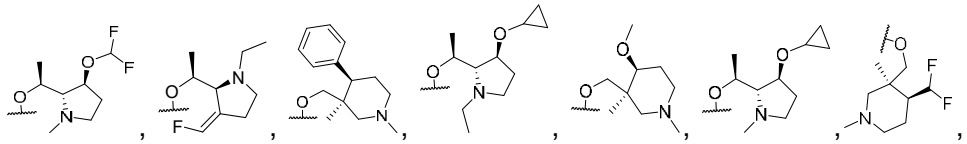
**[303]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es

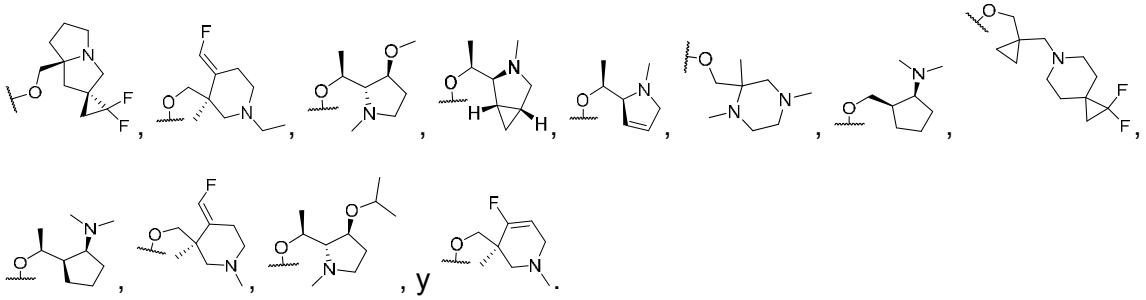
 ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  . En algunas modalidades $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades $R^{B6}$ es -$CF_3$; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es


; $R^{B7}$ es 
; y $R^{B2}$ se selecciona de 
, 
, y 
.

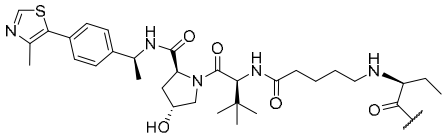
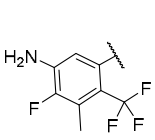
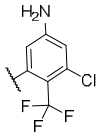
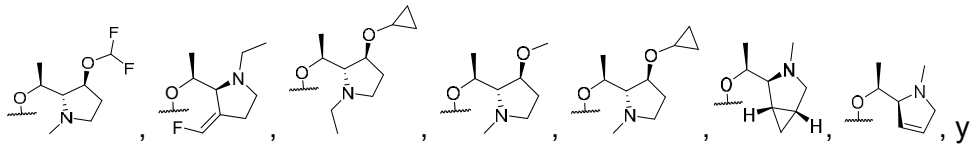
En algunas modalidades $R^{B2}$ es 
. En algunas modalidades $R^{B2}$ es 
. En algunas modalidades $R^{B2}$ es 
. En algunas modalidades $R^{B6}$ es $-CF_3$; $R^{B7}$ es 
; y $R^{B2}$ es 
.

**[304]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), $-J^1-J^2-J^3-DG$ es 
; $R^{B7}$ se selecciona de 
y 
; y $R^{B2}$ se selecciona de 
, 
, 
, y 
. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), $-J^1-J^2-J^3-LG$ es 
; $R^{B7}$ se selecciona de 
y 
; y $R^{B2}$ se

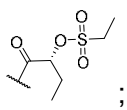
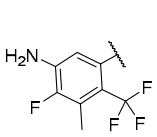
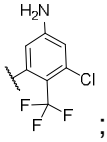
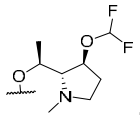
selecciona de 

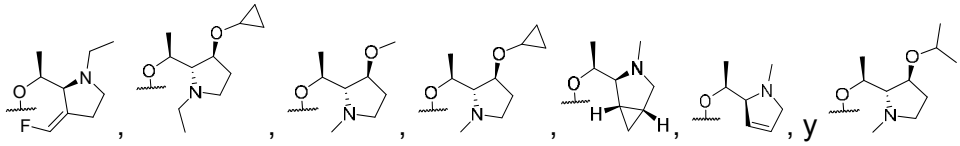


**[305]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es

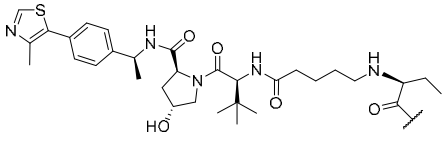
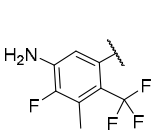
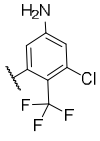
 ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de 

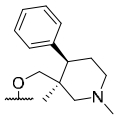
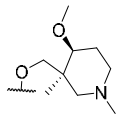
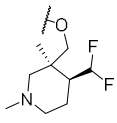
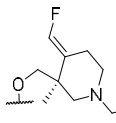
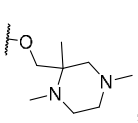
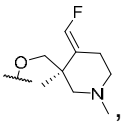
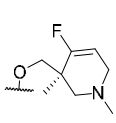
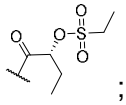
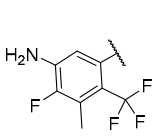
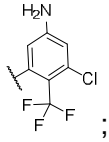
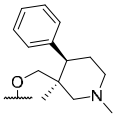
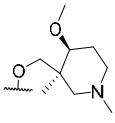
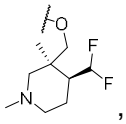
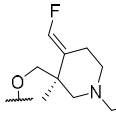
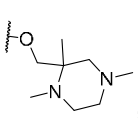
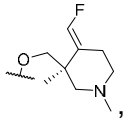
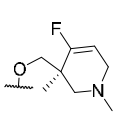
. En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es

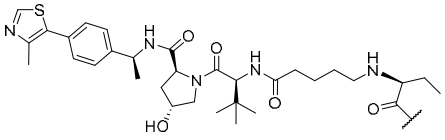
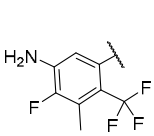
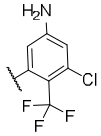
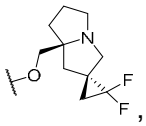
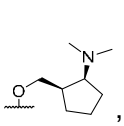
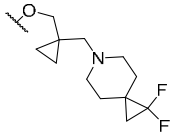
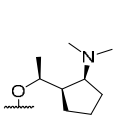
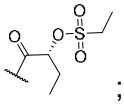
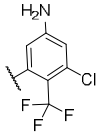
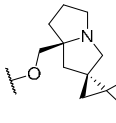
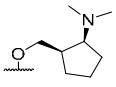
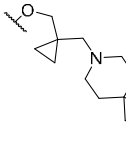
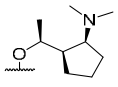
 ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,

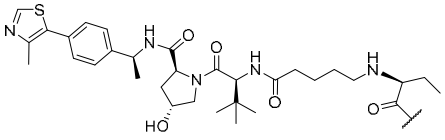
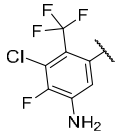
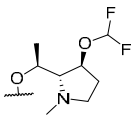
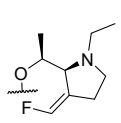
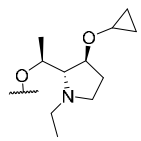
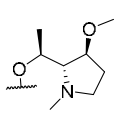
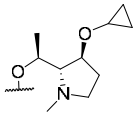
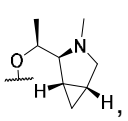
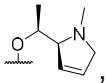
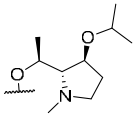
 .

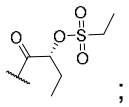
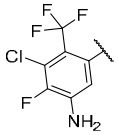
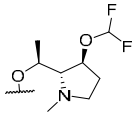
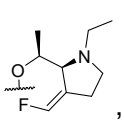
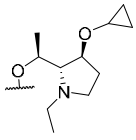
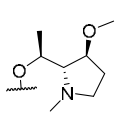
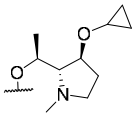
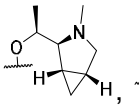
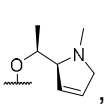
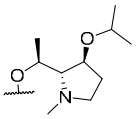
**[306]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es

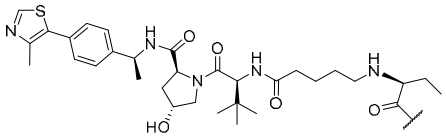
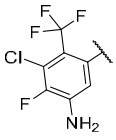
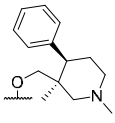
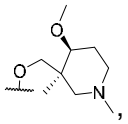
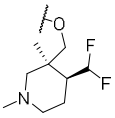
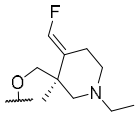
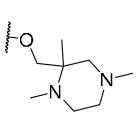
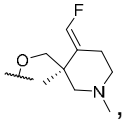
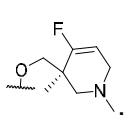
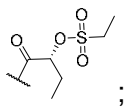
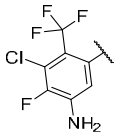
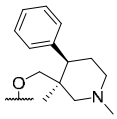
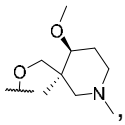
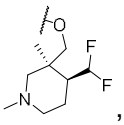
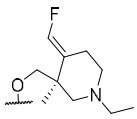
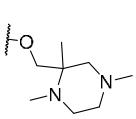
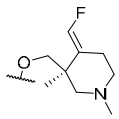
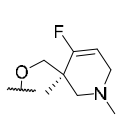
 ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se

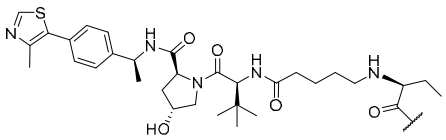
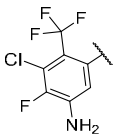
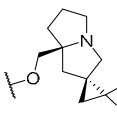
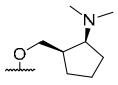
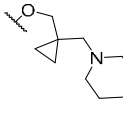
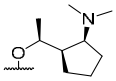
selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

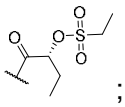
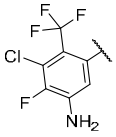
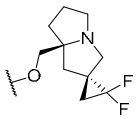
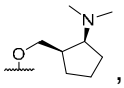
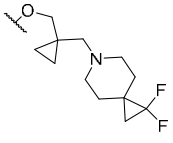
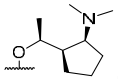
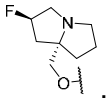
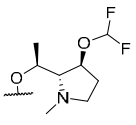
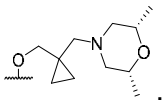
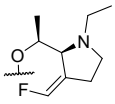
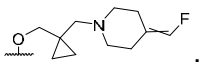
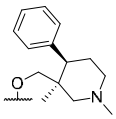
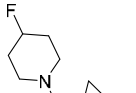
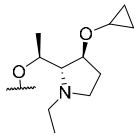
**[307]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de  y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ se selecciona de y  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  .

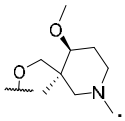
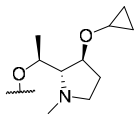
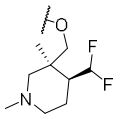
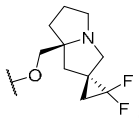
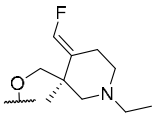
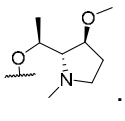
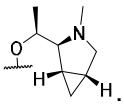
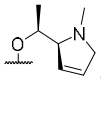
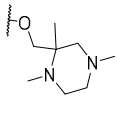
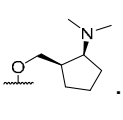
**[308]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de

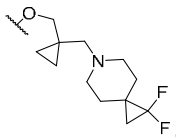
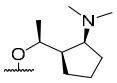
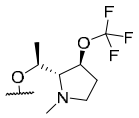
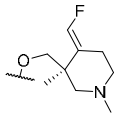
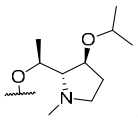
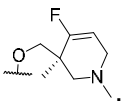
un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

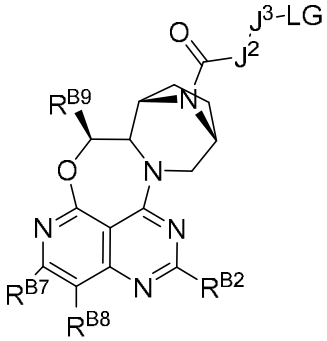
**[309]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

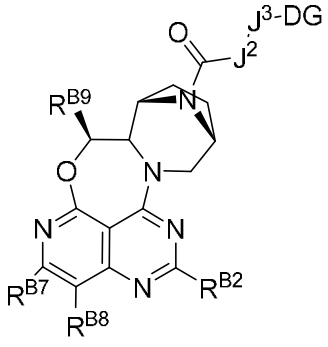
**[310]** En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (A-7), -$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de un compuesto de la Fórmula (a-7), -$J^1$-

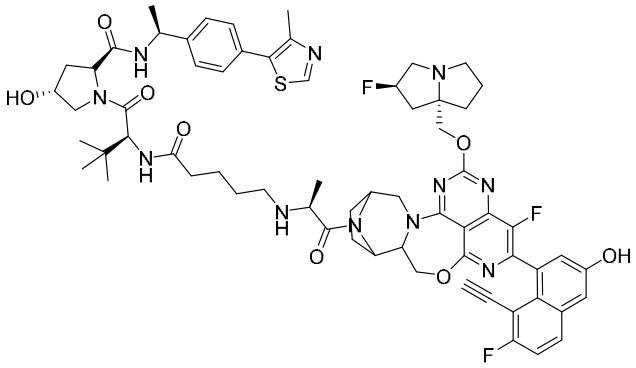
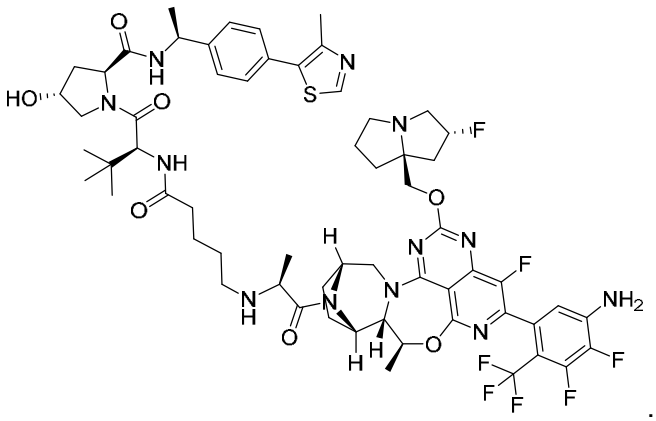
$J^2$-$J^3$-LG es  ; $R^{B7}$ es  ; y $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas

modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de

una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  . En algunas modalidades (por ejemplo, de un compuesto de una fórmula seleccionado de (A-7), (a-7), (A-8) y (a-8)), $R^{B2}$ es  .

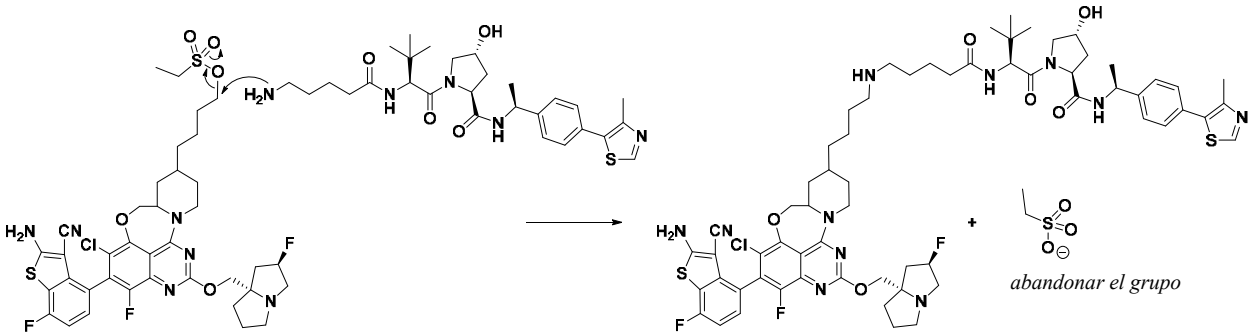
**[311]** En modalidades de la Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5) o (a1-6), el compuesto tiene la fórmula  , en donde $R^{B9}$ es independientemente metilo o hidrógeno no sustituido; y $R^{B2}$, $R^{B7}$, $R^{B8}$, $J^2$, $J^3$ y LG son como se describen en la presente descripción, incluso en cualquier aspecto o modalidad de una fórmula mencionada

anteriormente. En modalidades de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6), el compuesto tiene la fórmula  , en donde $R^{B9}$ es independientemente metilo o hidrógeno no sustituido; y $R^{B2}$, $R^{B7}$, $R^{B8}$, $J^2$, $J^3$ y DG son como se describen en la presente descripción, incluso en cualquier aspecto o modalidad de una fórmula mencionada anteriormente.

**[312]** En algunas modalidades, el compuesto es  . En algunas modalidades, el compuesto es  .

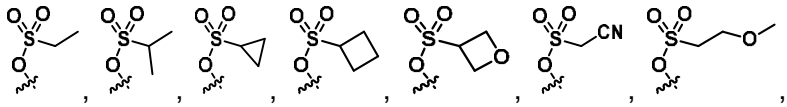
**[313]** Como se usa en la presente descripción, el término “grupo saliente” se refiere a un

átomo o grupo que se separa de un átomo en la parte principal o residual del sustrato en una reacción especificada. La parte principal o residual del sustrato también se denomina en la presente descripción como el “grupo remanente”. Sin desear limitarse por ninguna teoría particular, el mecanismo a continuación se proporciona como un ejemplo para ilustrar un tipo no limitante de grupo saliente que puede encontrarse en compuestos de la presente descripción. En el ejemplo a continuación, el ataque nucleófilo en un compuesto de Fórmula (a) por un grupo amina de un reactivo potenciador de la degradación resulta en la escisión de un enlace C-O del éster de sulfonato del compuesto de Fórmula (a), formando así el compuesto representado de Fórmula (A) y el grupo saliente como dos moléculas distintas.

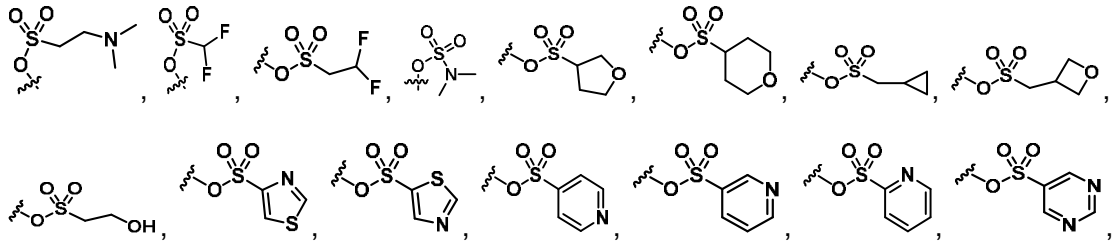



*Compuesto de Fórmula (a)* *Compuesto de Fórmula (A)*

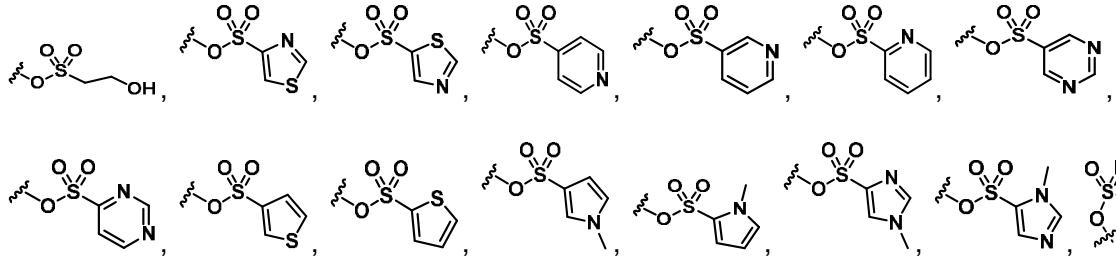
**[314]** En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), LG se selecciona de



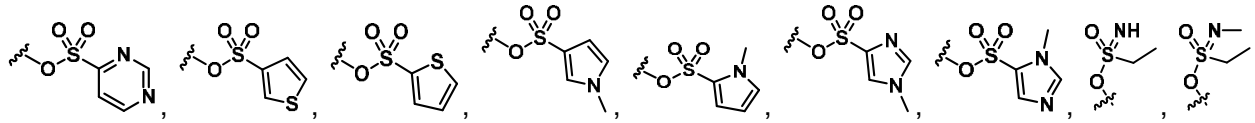
,

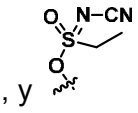
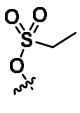
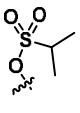
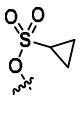
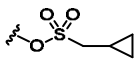
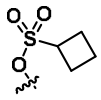
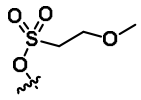
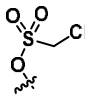
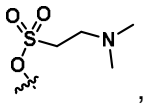
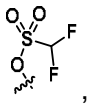
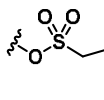
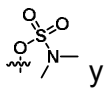
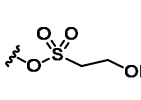
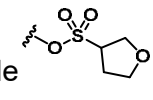
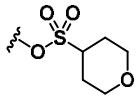
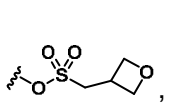
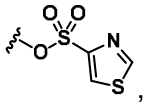
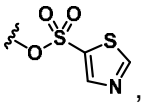
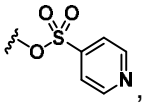
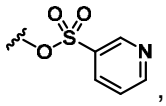
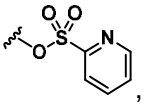
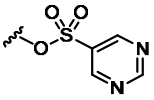
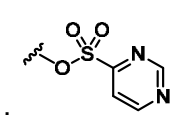
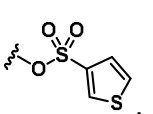
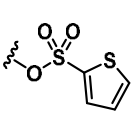
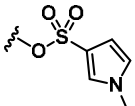
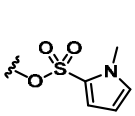
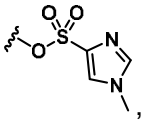
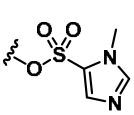
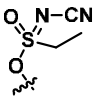


,



,



 , y . En algunas modalidades, LG se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, LG se selecciona de  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas modalidades, LG se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, LG se selecciona de , , y  .

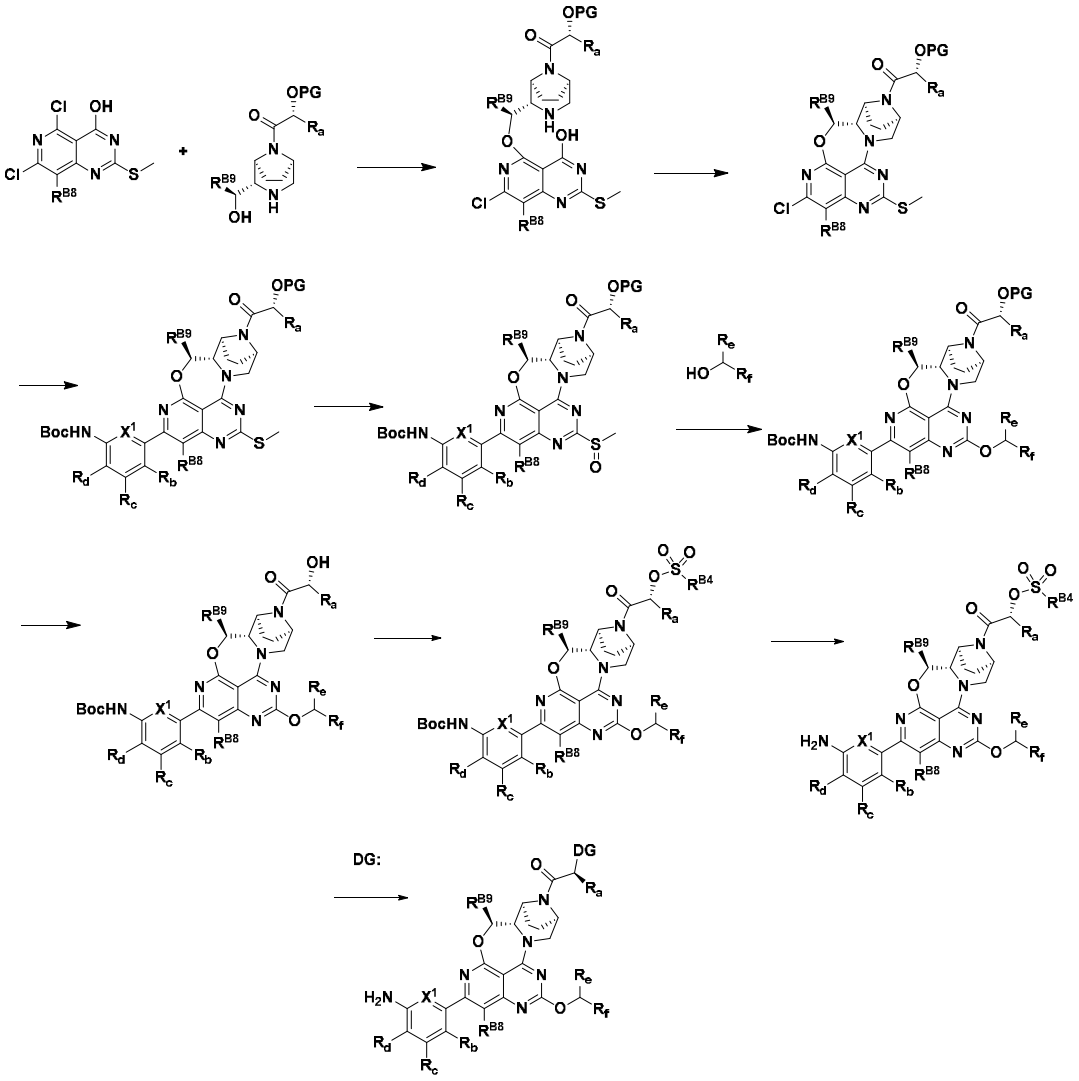
**[315]** Las entidades químicas descritas en la presente se pueden sintetizar de acuerdo con uno o más esquemas de reacción ilustrativos en la presente y/o técnicas conocidas en la técnica. Los materiales usados en la presente están disponibles en el mercado o se preparan mediante métodos sintéticos generalmente conocidos en la técnica. Estos esquemas de reacción no se limitan a los compuestos listados en los ejemplos o por cualquier sustituyente particular, que se emplean para propósitos ilustrativos. Aunque se describen y representan varios pasos en los **Esquemas 1-10**, los pasos en algunos casos se pueden realizar en un orden diferente al orden que se muestra en los **Esquemas 1-10**. Se pueden hacer varias modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se sugerirán a un experto en la técnica que se haya referido a la presente descripción. Las numeraciones o grupos R en cada esquema de reacción habitualmente tienen los mismos significados que los definidos en otra parte de la presente a menos que se indique lo contrario.

**[316]** A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -10 °C a

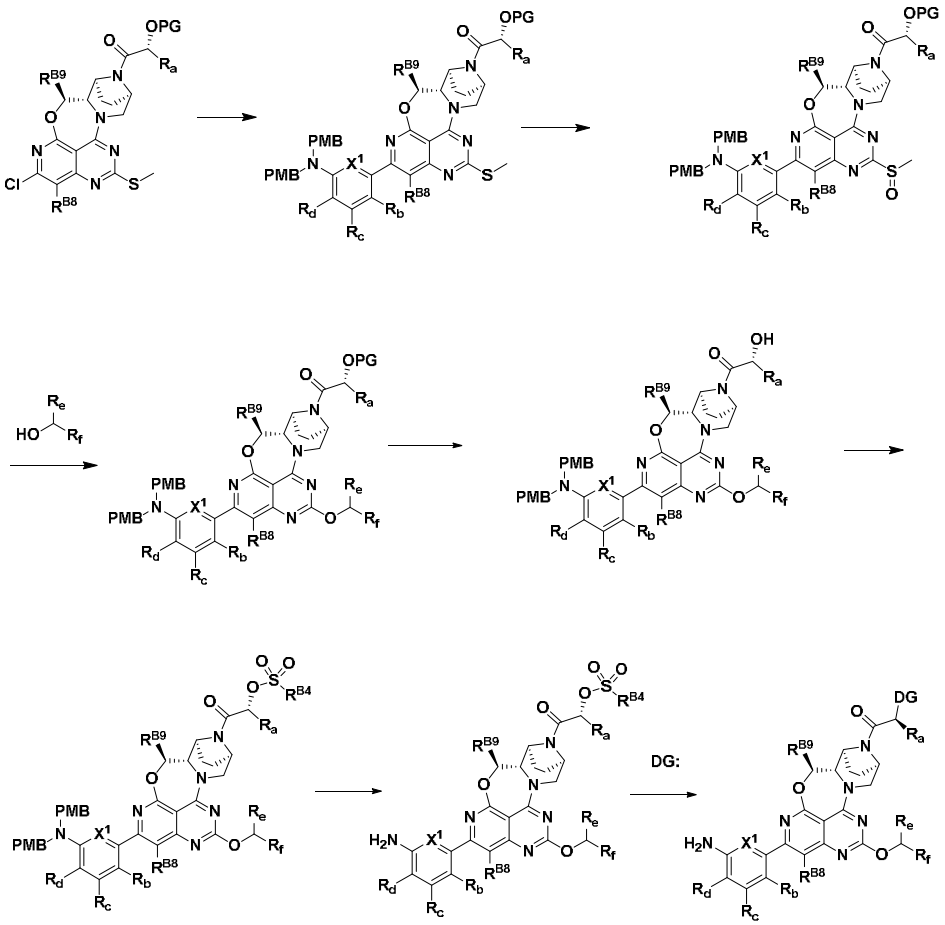
200 °C. Además, excepto que se especifique lo contrario, se pretende que los tiempos y condiciones de reacción sean aproximados, por ejemplo, que tengan lugar a aproximadamente la presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 110 °C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones se dejan funcionar durante la noche durante un período promedio de aproximadamente 16 horas.

**[317]** En general, los compuestos de la descripción se pueden preparar mediante los siguientes esquemas de reacción:

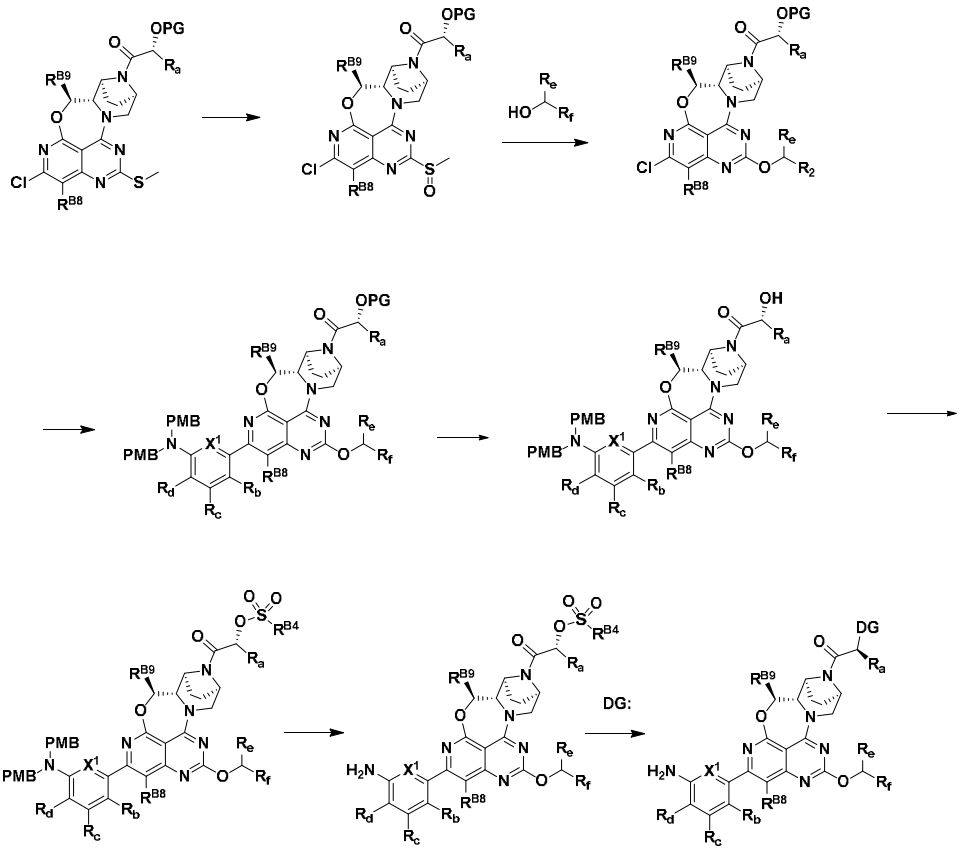
**[318] Esquema general 1**



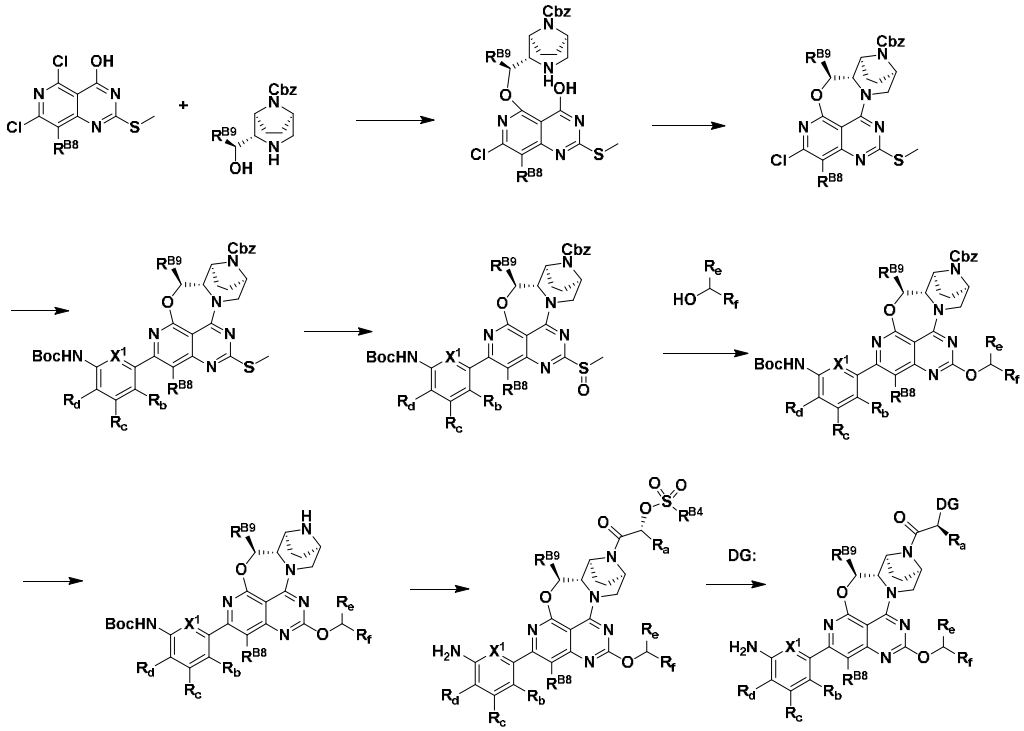
**[319] Esquema general 2**



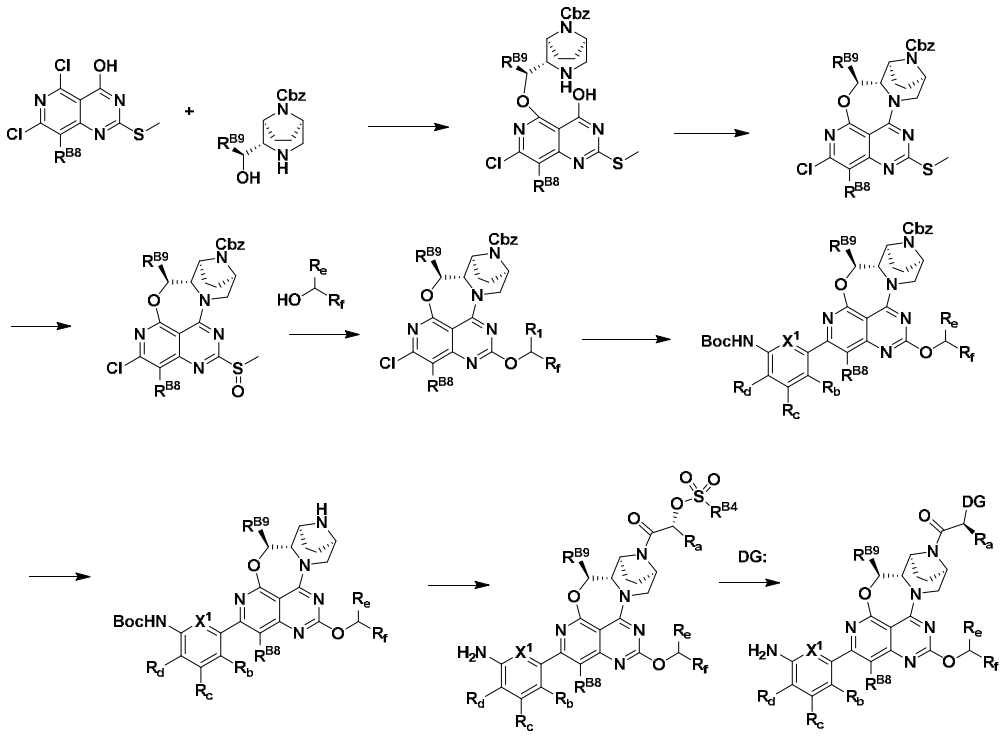
**[320] Esquema general 3**



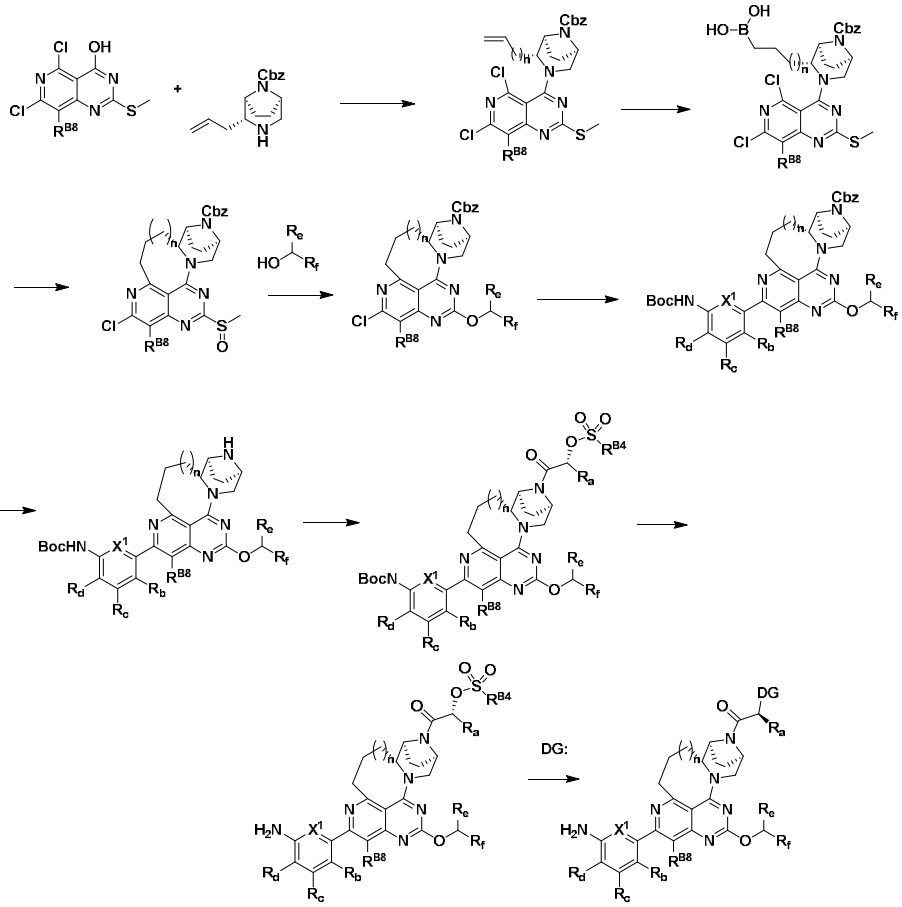
**[321] Esquema general 4**



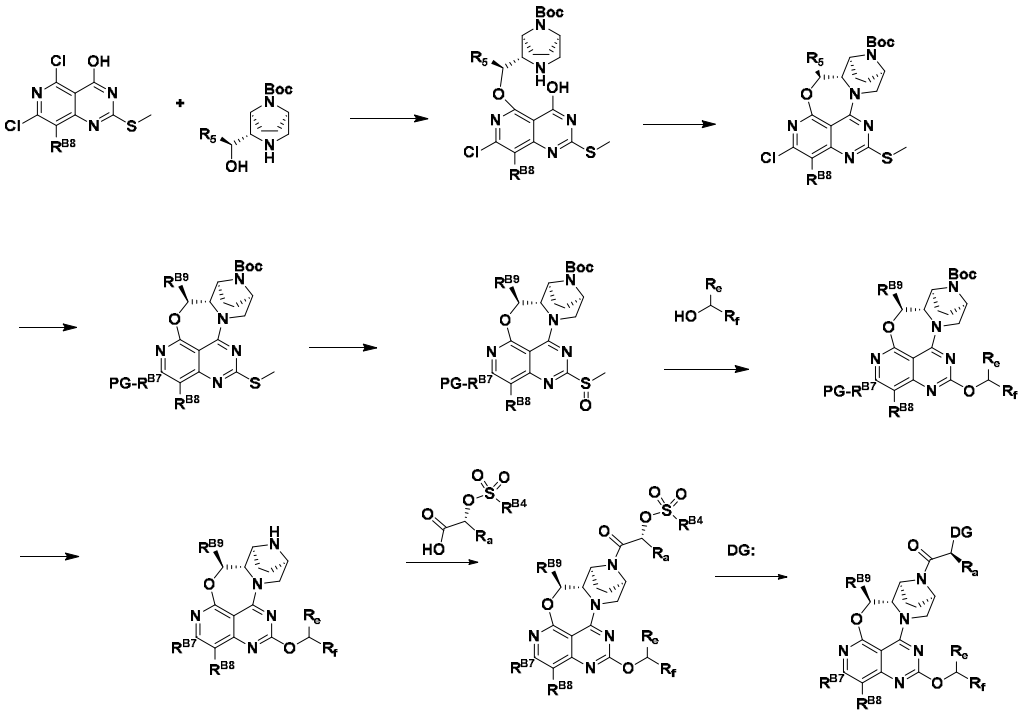
**[322] Esquema general 5**



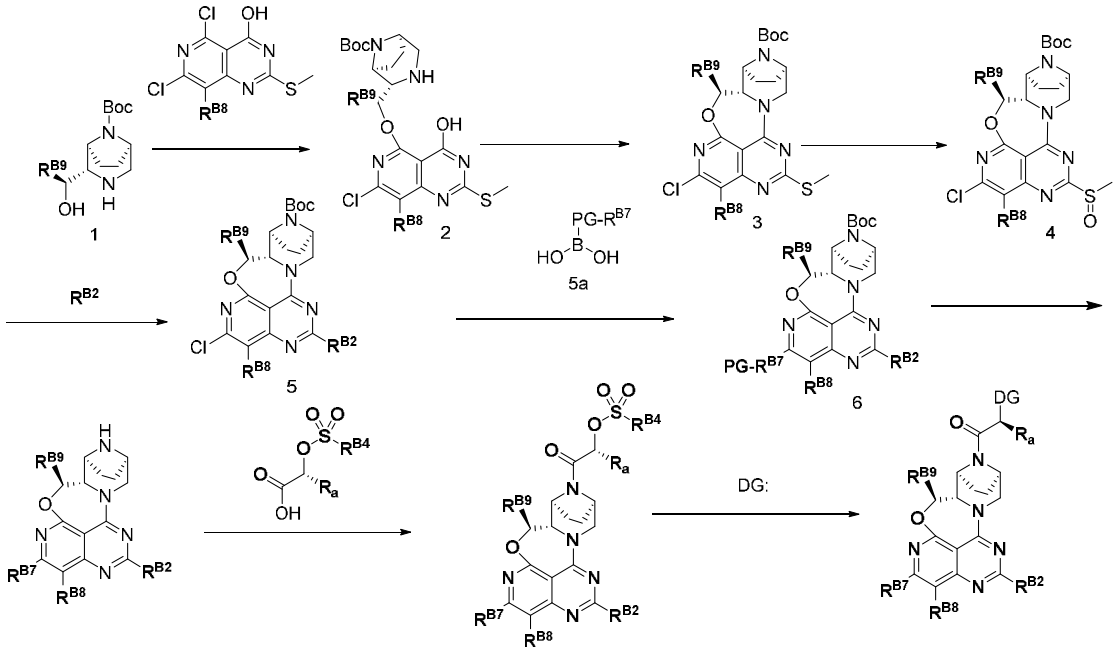
**[323] Esquema general 6**



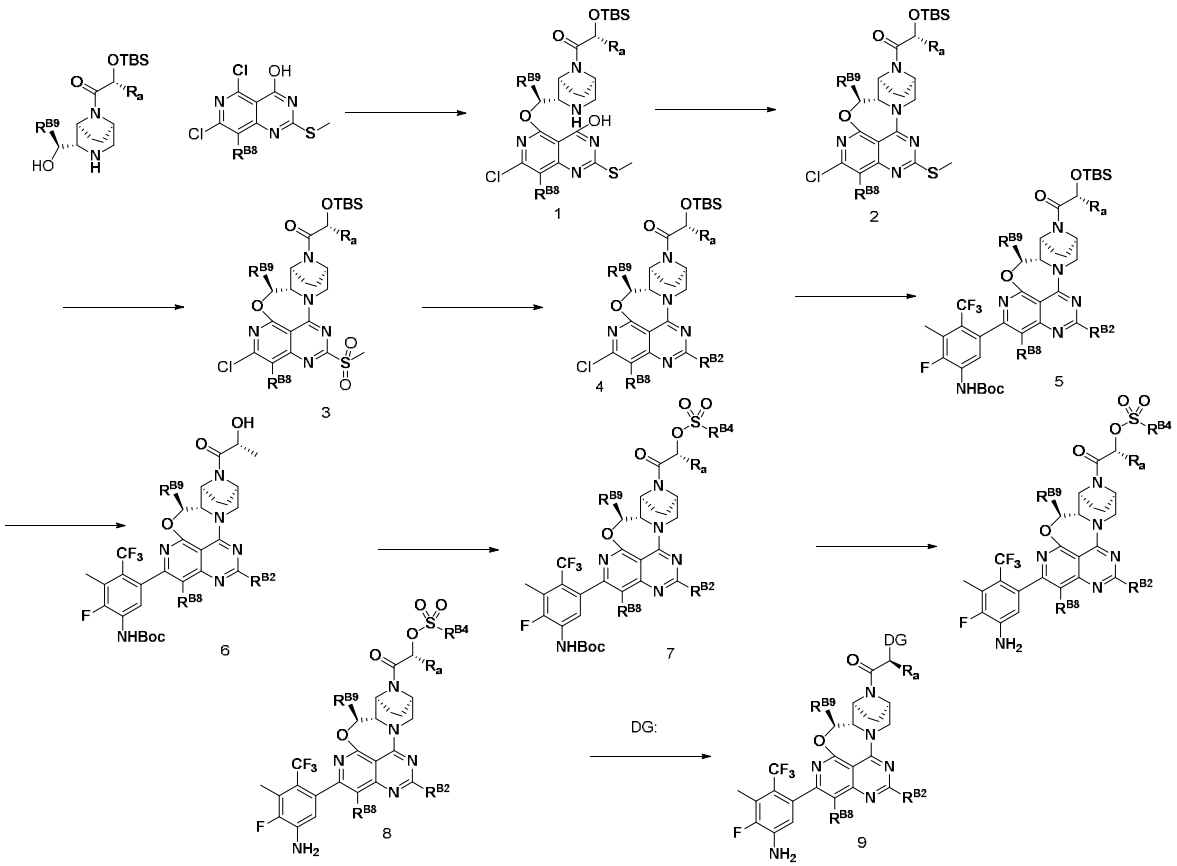
**[324] Esquema general 7**



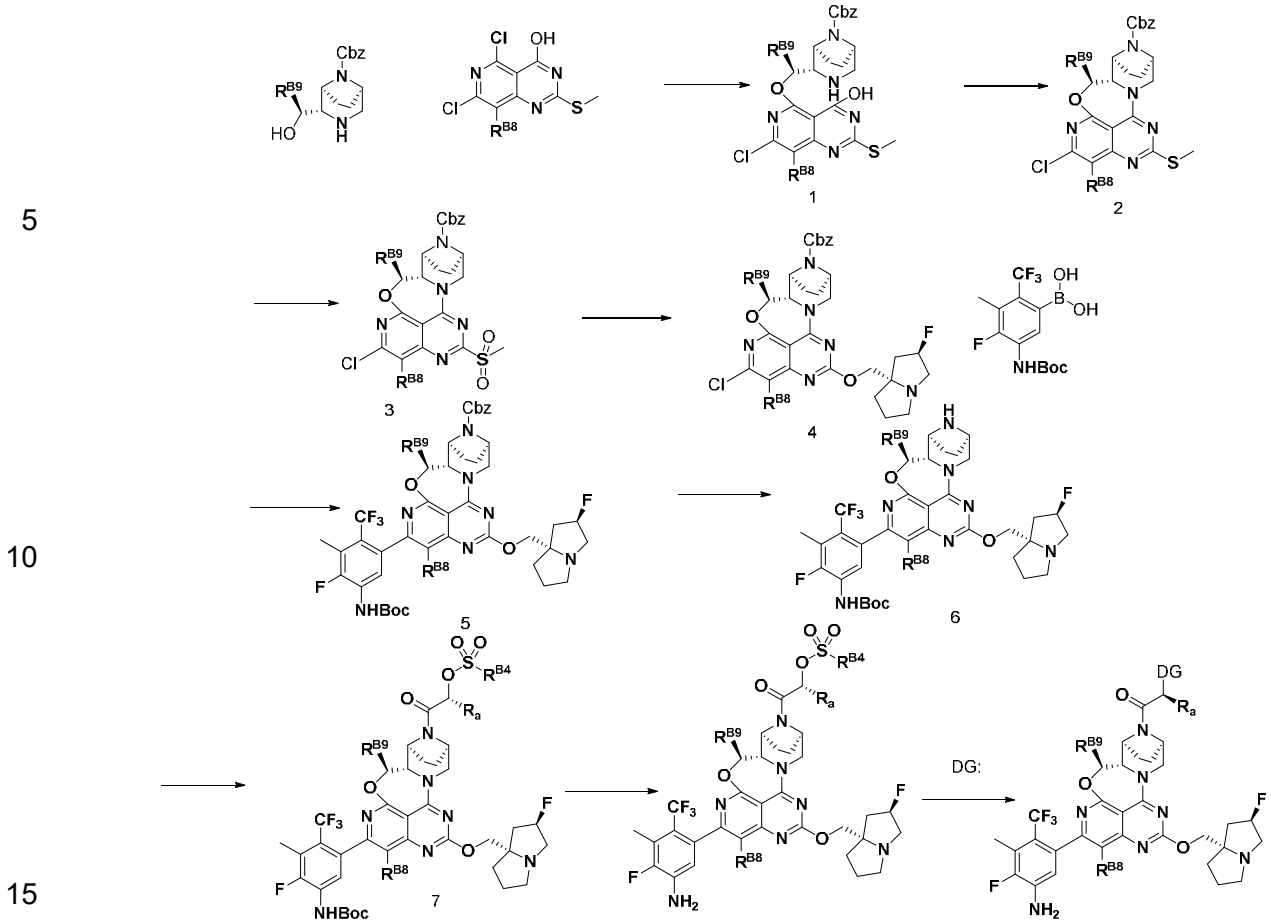
**[325] Esquema general 8**



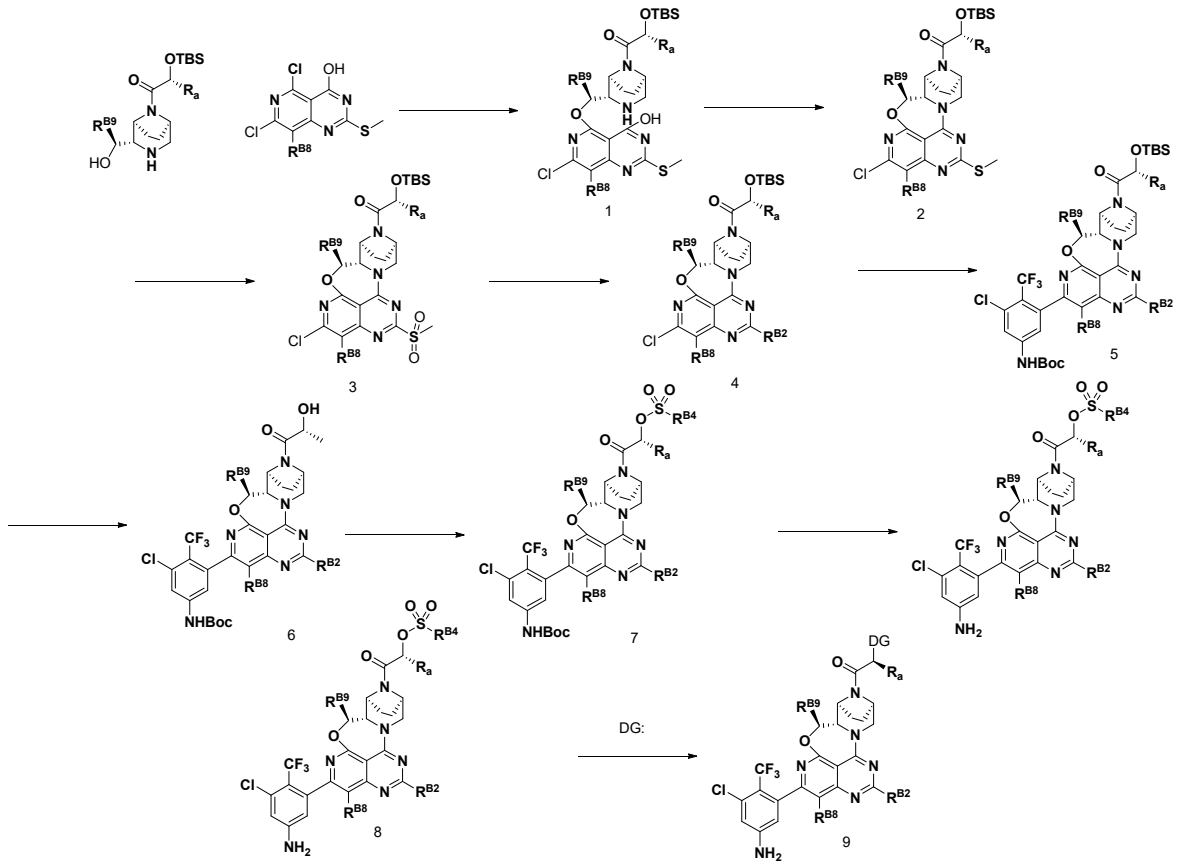
**[326] Esquema general 9**



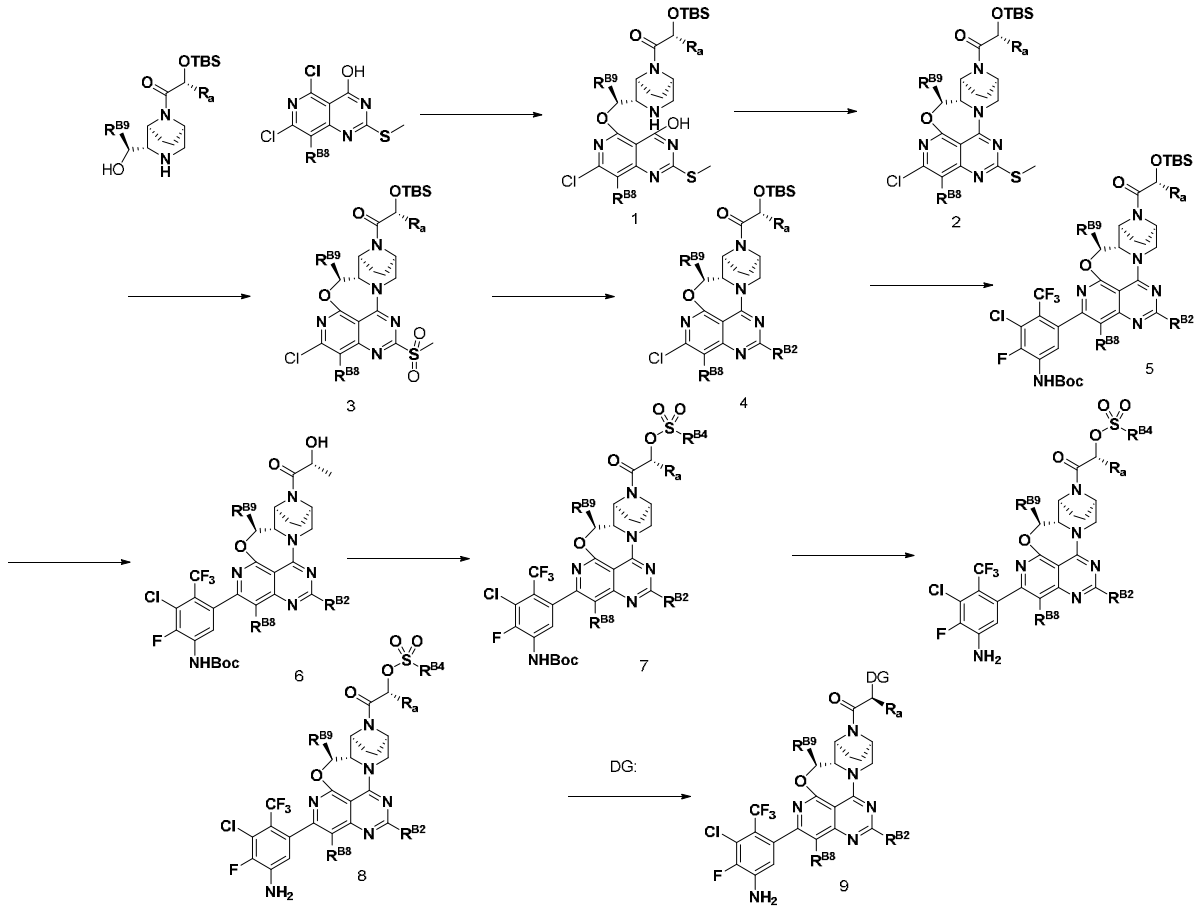
**[327] Esquema general 10**



**[328] Esquema general 11**



**[329] Esquema general 12**

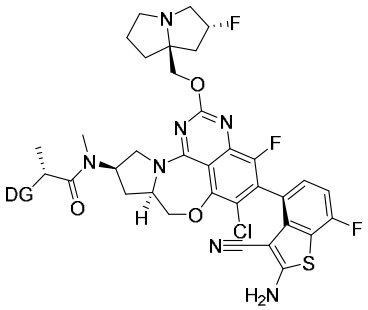
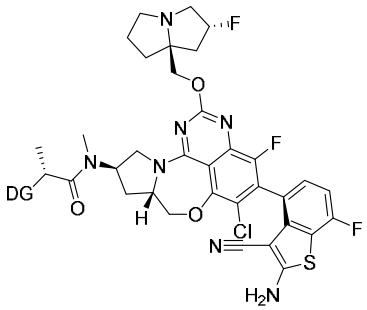
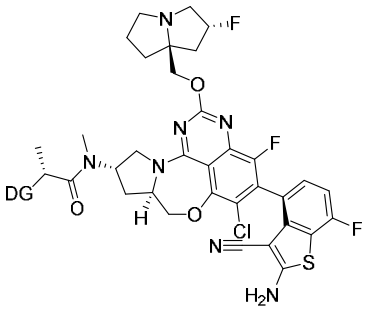


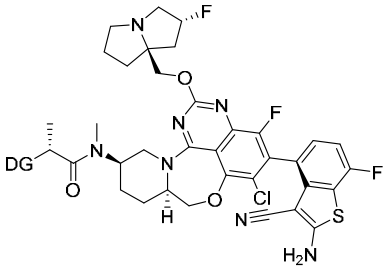
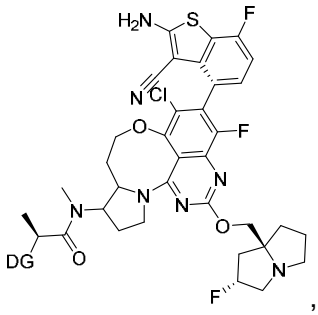
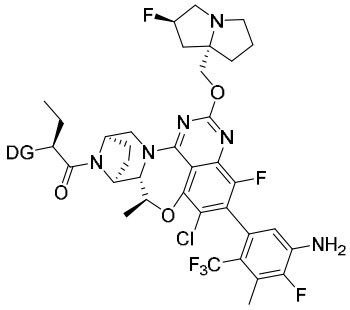

**[330]** En modalidades de los Esquemas Generales 1-12, $X^1$ se selecciona de N y C($R_g$); $R_a$, $R_b$, $R_c$, $R_d$, $R_e$, y $R_f$ se seleccionan independientemente de los valores de las variables en las posiciones correspondientes de las fórmulas en cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción. Todas las variables en los Esquemas Generales 1-12 que se mencionan en cualquier aspecto o modalidad en la presente descripción se seleccionan de los valores de cada variable correspondiente en las fórmulas del aspecto o modalidad.

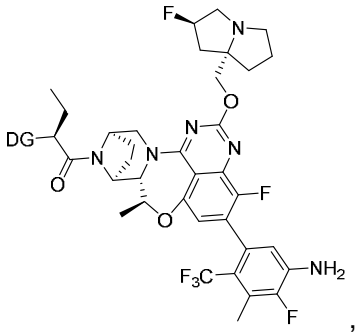
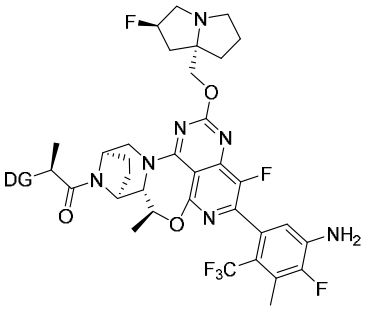
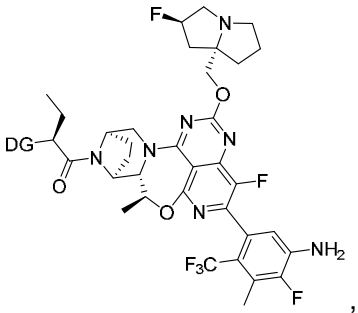
**[331]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado en la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto descrito en la presente descripción (que incluye un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6),

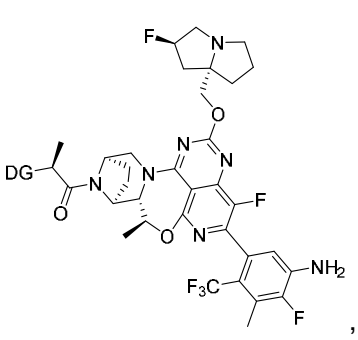
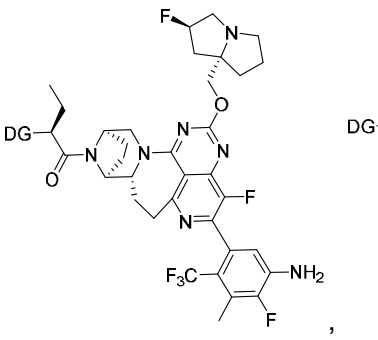
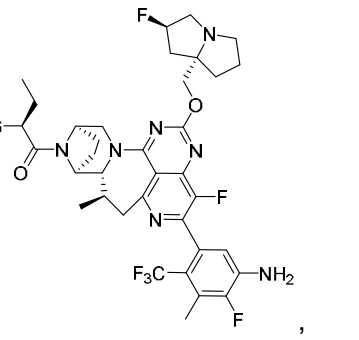
(a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), abarca un compuesto de la Tabla 1. En modalidades, un compuesto de la Tabla 1 es un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6). En modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5) o (A1-6), abarca un compuesto de la Tabla 1. En modalidades, un compuesto de la Tabla 1 es un compuesto de Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), o (A1-6). En modalidades, un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), abarca un compuesto de la Tabla 1. En modalidades, un compuesto de la Tabla 1 es un compuesto de Fórmula (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6).

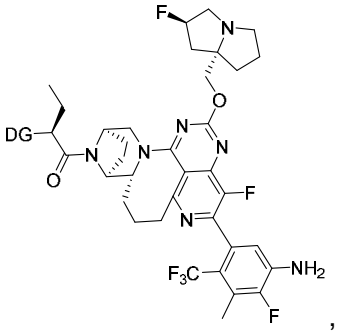
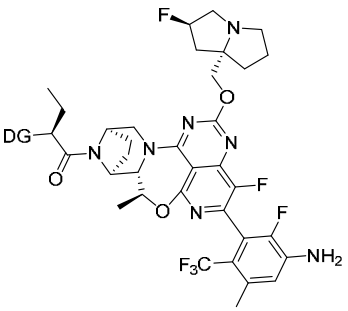
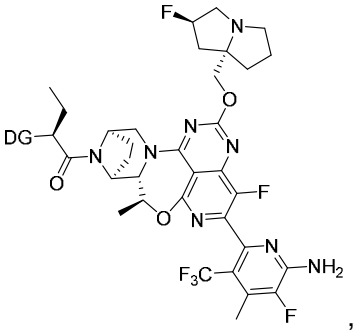
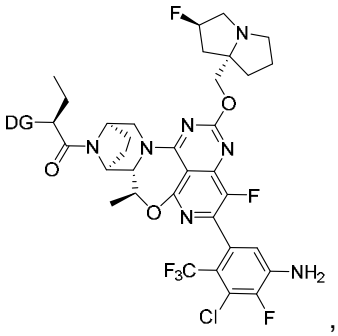
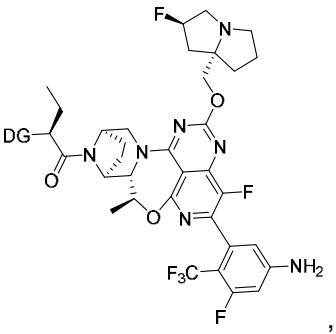
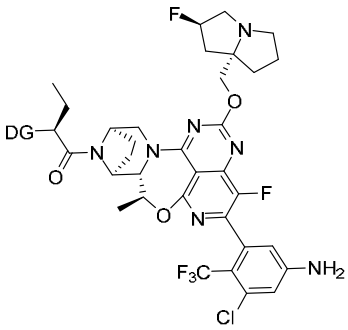
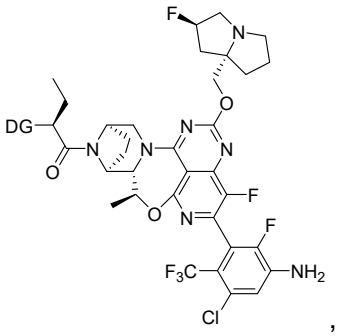
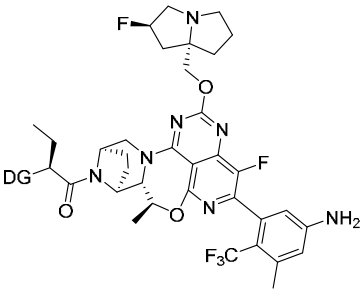
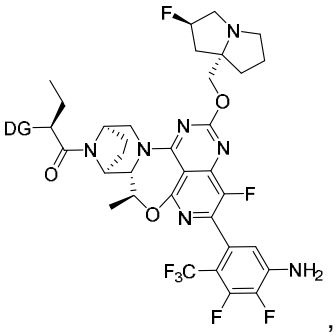
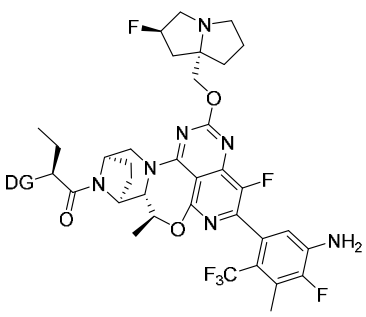
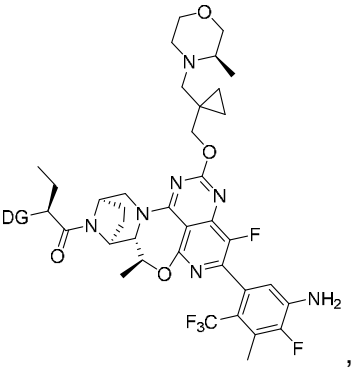
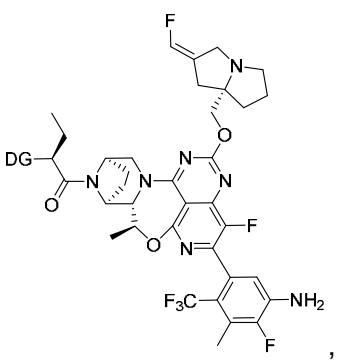
**[332]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un degradador seleccionado de:

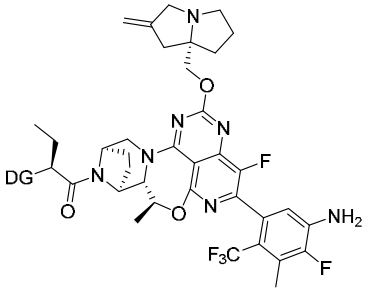
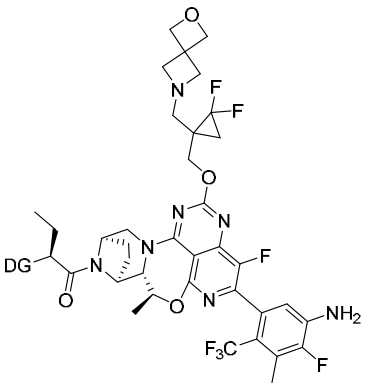
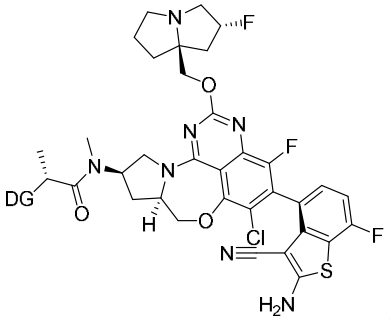
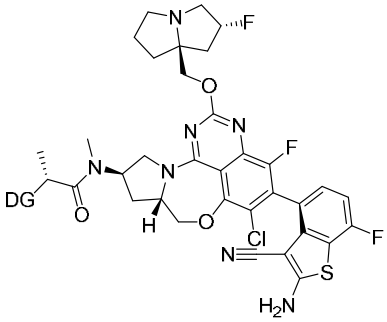
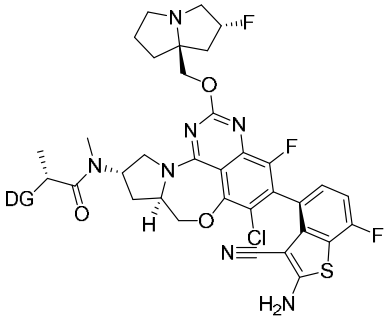
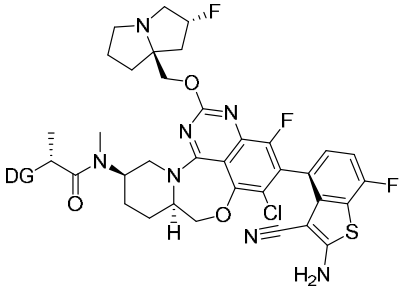
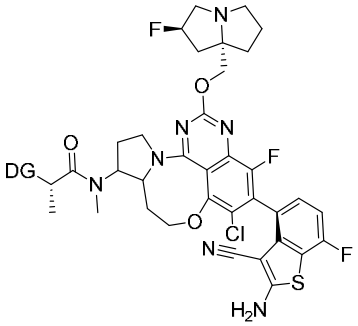
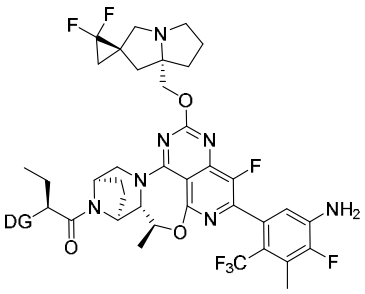
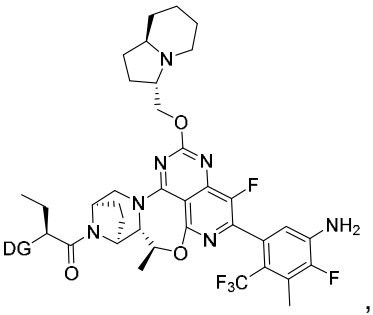
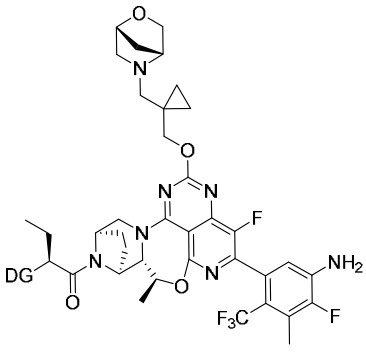
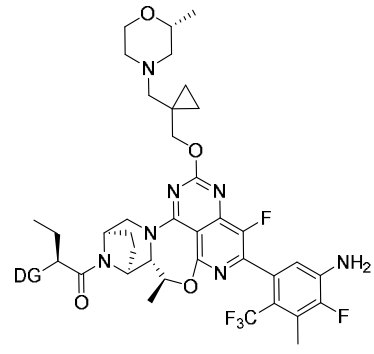
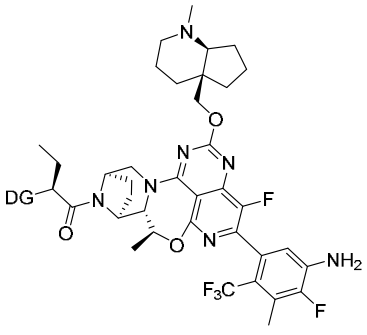

,

,

,

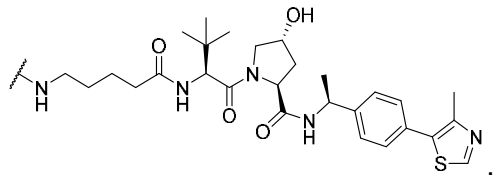

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde DG es



**[333]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de:

Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo;

Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5aR,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-

1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5R,5aR,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-5-fluoro-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((R)-3-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((S,Z)-2-(fluorometileno)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-

il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-2-metilenotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((3S,8aR)-octahidroindolizin-3-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((R)-2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((4aS,7aS)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2S)-1-(((2R,12aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2S)-1-(((2R,12aS)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2S)-1-(((2S,12aS)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2S)-1-(((2S,12aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (S)-1-(((2R,5aR,8R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropirido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-8-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2R)-1-(((9S)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-1-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2S)-1-(((8aR,10R)-5-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8a,9,10,11-tetrahidro-8H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-10-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2S)-1-(((8aS,10R)-5-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8a,9,10,11-tetrahidro-8H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-10-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2S)-1-(((8aR,10S)-5-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8a,9,10,11-tetrahidro-8H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-10-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

Etanosulfonato de (2S)-1-(((5aR,8R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropirido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-8-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo; y

Etanosulfonato de (2R)-1-((9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-1-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Estos compuestos pueden usarse en la preparación de los degradantes en el párrafo anterior.

**[334]** Se entenderá que cuando un compuesto se describe como “inhibiendo” una diana (por ejemplo, Ras, K-Ras, Ras mutante, K-Ras mutante tal como K-Ras G12D) o un compuesto se describe como un “inhibidor” de una diana, el compuesto puede reducir la actividad inherente de la diana (por ejemplo, como se mide mediante un ensayo de medición bioquímico, basado en células o in vivo) o el compuesto puede reducir el nivel de expresión de la diana en un ensayo,

célula, animal (por ejemplo, roedor, mono, perro) o sujeto humano. Por ejemplo, un compuesto puede inhibir una diana reduciendo el nivel de la proteína diana en una célula o sujeto y reduciendo así la actividad de la diana en la célula con relación a la ausencia del compuesto. En modalidades, un compuesto puede inhibir una diana al aumentar la velocidad de degradación de la proteína diana en comparación con la velocidad de degradación de la proteína diana en ausencia del compuesto. En modalidades, un compuesto puede inhibir una diana al aumentar la degradación de la proteína diana en comparación con la ausencia del compuesto y así reducir la cantidad de la proteína diana presente en una célula, sujeto o ensayo.

**[335]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción inhibe K-Ras o K-Ras G12D de tipo silvestre con una $IC_{50}$ de menos de 500 nM, tal como menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 30 nM, menos de 20 nM o menos de 10 nM, según lo evaluado por un ensayo in vitro descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción inhibe la proliferación de una línea celular que expresa K-Ras o K-Ras G12D con una $IC_{50}$ de menos de 5000 nM, tal como menos de 4000 nM, menos de 3000 nM, menos de 2000 nM, menos de 1000 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM o menos de 100 nM, según lo evaluado por un ensayo de proliferación celular in vitro.

**[336]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción muestra inhibición selectiva y potente de K-Ras G12D con relación a K-Ras de tipo silvestre u otros mutantes de K-Ras (por ejemplo, K-Ras G12V, K-Ras G12S o K-Ras G12C).

**[337]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1),

(a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se proporciona como un estereisómero sustancialmente puro. En algunas modalidades, el estereoisómero se proporciona en al menos 80 % de exceso enantiomérico, tal como al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 99,9 % de exceso enantiomérico.

**[338]** En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un atropisómero de un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6). En algunas modalidades, el atropisómero se proporciona en exceso enantiomérico. En algunas modalidades, el atropisómero se proporciona en al menos 80 % de exceso enantiomérico, tal como al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 99,9 % de exceso enantiomérico. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se usa preferiblemente como una mezcla no racémica, en la que un atropisómero está presente en exceso de su enantiómero o epímero correspondiente. Habitualmente, esta mezcla contiene una mezcla de los dos isómeros en una relación de al menos 9:1, preferentemente al menos 19:1. En algunas modalidades, el atropisómero se proporciona en al menos 96 % de exceso enantiomérico, lo que significa que el compuesto tiene menos de 2 % del enantiómero correspondiente. En algunas modalidades, el atropisómero se proporciona en al menos 96 % de exceso diastereomérico, lo que significa que el compuesto tiene menos de 2 % del diastereómero correspondiente.

**[339]** El término "atropisómeros" se refiere a estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita, restringe o ralentiza en gran medida la rotación alrededor de un enlace individual en la molécula como resultado de interacciones estéricas con otras partes de

la molécula y en donde los sustituyentes en ambos extremos del enlace individual son asimétricos (es decir, la actividad óptica surge sin requerir un centro de carbono o estereocentro asimétrico). Cuando la barrera de rotación alrededor del enlace simple es lo suficientemente alta y la interconversión entre conformaciones es lo suficientemente lenta, se puede permitir la separación y el aislamiento de la especie isomérica. Los atropisómeros son enantiómeros (o epímeros) sin un solo átomo asimétrico. Los atropisómeros se consideran típicamente estables si la barrera a la interconversión es lo suficientemente alta como para permitir que los atropisómeros experimenten poca o ninguna interconversión a temperatura ambiente durante al menos una semana, preferentemente al menos un año. En algunas modalidades, un compuesto atropisomérico de la descripción no experimenta más de aproximadamente 5% de interconversión a su atropisómero opuesto a temperatura ambiente durante una semana cuando el compuesto atropisomérico está en forma sustancialmente pura, que en general es un estado sólido. En algunas modalidades, un compuesto atropisomérico de la descripción no experimenta más de aproximadamente 5% de interconversión a su atropisómero opuesto a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante un año. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos los atropisómeros posibles, que incluyen mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, mezclas epiméricas, formas ópticamente puras de atropisómeros individuales y mezclas intermedias.

**[340]** En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de estas sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen métodos para el tratamiento de enfermedades mediante la administración de estas sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

**[341]** En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente poseen grupos ácidos o básicos y, por consiguiente, reaccionan con cualquiera de una cantidad de bases inorgánicas

u orgánicas o ácidos inorgánicos u orgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos descritos en la presente, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal así formada.

**[342]** En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como solvatos. En algunas modalidades, se encuentran métodos para el tratamiento de enfermedades mediante la administración de estos solvatos. En el presente documento se describen además métodos para el tratamiento de enfermedades mediante la administración de estos solvatos como composiciones farmacéuticas.

**[343]** Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y, en algunas modalidades, se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua o los alcoholes se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en la presente. A modo de ejemplo solamente, los hidratos de los compuestos descritos en la presente se preparan convenientemente por recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosa/orgánica, usando solventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o MeOH. Además, los compuestos proporcionados en la presente existen en formas no resueltas, así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente.

**[344]** Un “potenciador de degradación” es un compuesto capaz de unirse a una proteína ubiquitina ligasa (por ejemplo, proteína ubiquitina ligasa E3) o un compuesto capaz de unirse a una proteína que es capaz de unirse a una proteína ubiquitina ligasa para formar un complejo de proteínas capaz de conjugar una proteína ubiquitina a una proteína diana. En algunas

modalidades, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína de ubiquitina ligasa E3 o un complejo de proteínas que comprende una proteína de ubiquitina ligasa E3. En algunas modalidades, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una enzima de conjugación de ubiquitina E2. En algunas modalidades, el potenciador de degradación es capaz de unirse a un complejo de proteína que comprende una enzima de conjugación de ubiquitina E2 y una proteína de ubiquitina ligasa E3.

**[345]** En algunas modalidades, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL (ubiquitina ligasa de von-Hippel-Lindau), WWP1, WWP2, Parkin, MKRN1, CMA (autofagia mediada por chaperonas), SCFb-TRCP (Skip-Cullin-F box (Beta-TRCP) complejo de ubiquitina), b-TRCP (proteína que contiene repetición de transducción b), cIAP1 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 1), APC/C (ciclosoma/complejo promotor de anafase), CRBN (cereblon), CUL4-RBX1-DDB1-CRBN ($CRL4^{CRBN}$) ubiquitina ligasa, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4, SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, avadomida, iberdomida y CC-885. En algunas modalidades, el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6 y UFC1. En algunas modalidades, el potenciador de degradación es un compuesto descrito en Ishida y Ciulli, SLAS Discovery

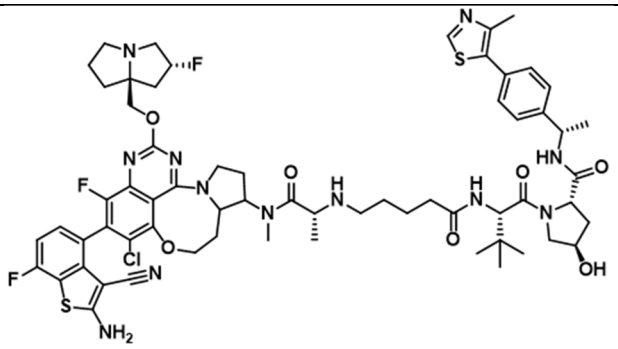
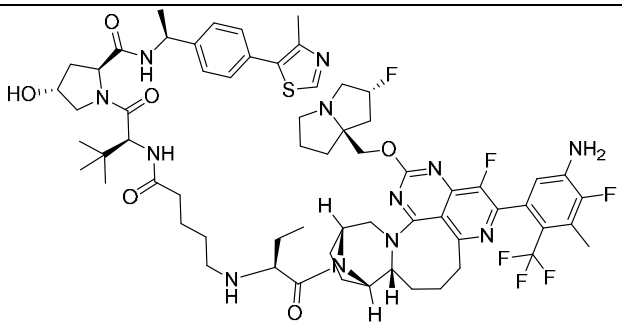
2021, Vol. 25(4) 484-502, que se incorpora por referencia en su totalidad para cualquier propósito, por ejemplo VH032, VH101, VH298, talidomida, bestatina, metil bestatina, nutlina, idasanutlina, bardoxolona, bardoxolona metilo, indisulam (E7070), E7820, cloroquinoxalina sulfonamida (CQS), nimbolida, KB02, ASTX660, lenalidomida o pomalidomida.

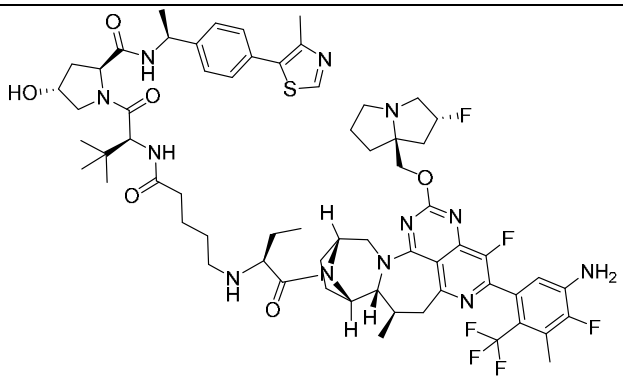
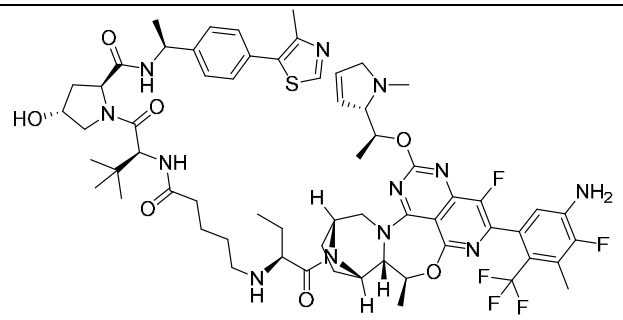
**[346]** En algunas modalidades, el potenciador de degradación es un compuesto descrito en US20180050021, WO2016146985, WO2018189554, WO2018119441, WO2018140809, WO2018119448, WO2018119357, WO2018118598, WO2018102067, WO201898280, WO201889736, WO201881530, WO201871606, WO201864589, WO201852949, WO2017223452, WO2017204445, WO2017197055, WO2017197046, WO2017180417, WO2017176958, WO201711371, WO2018226542, WO2018223909, WO2018189554, WO2016169989, WO2016146985, CN105085620B, CN106543185B, US10040804, US9938302, US10144745, US10145848, US9938264, US9632089, US9821068, US9758522, US9500653, US9765019, US8507488, US8299057, US20180298027, US20180215731, US20170065719, US20170037004, US20160272639, US20150291562 o US20140356322, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad para cualquier propósito.

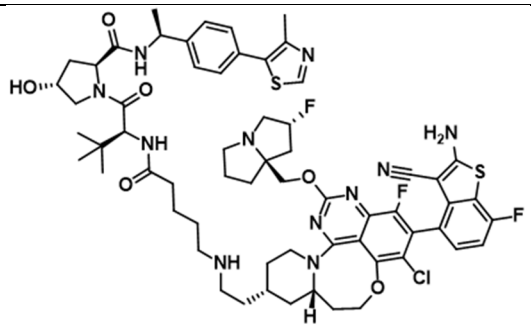
**[347]** En algunas modalidades, los ejemplos de compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, un compuesto seleccionado de la **Tabla 1**, o una sal o solvato de este. En la tabla siguiente, “No”. es el número de compuesto del compuesto de la Fórmula (a) para esa célula.

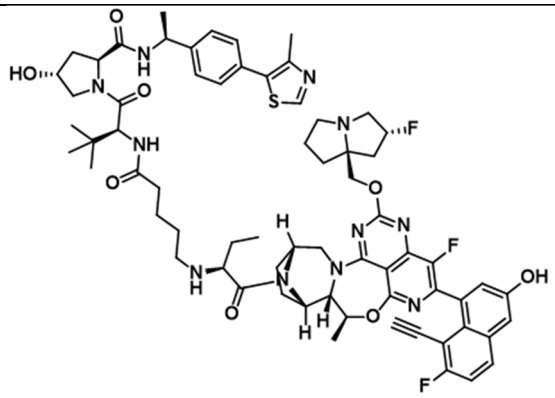
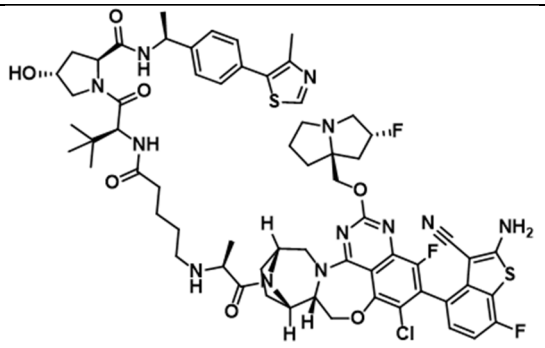
**Tabla 1**

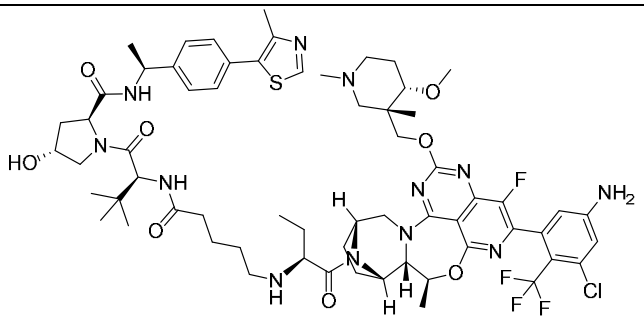
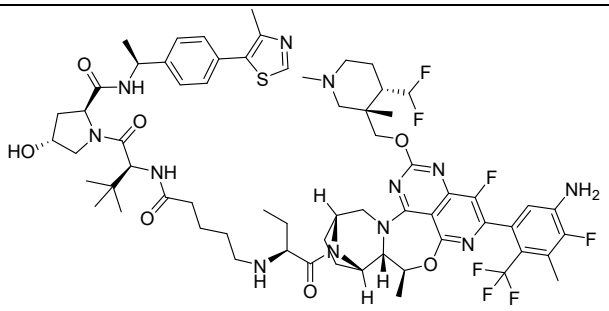
| **Núm.** | **Compuesto de Fórmula (a)** | **Compuesto de Fórmula (A)** | **Compuesto de la Fórmula (A) MW** |
|---|---|---|---|

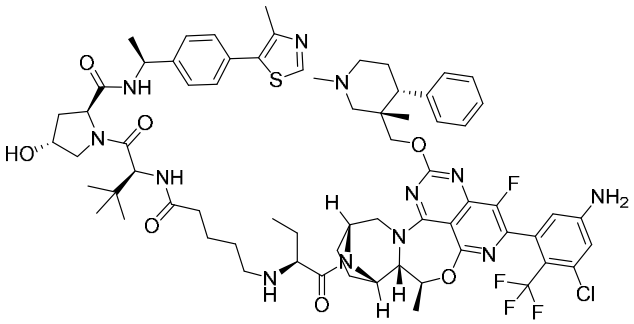
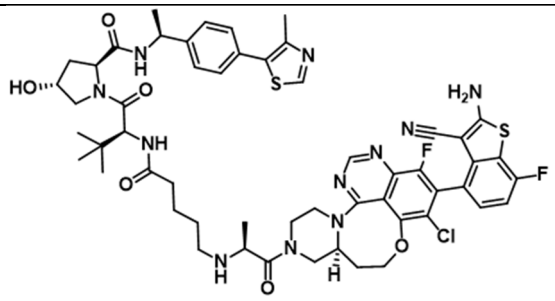
| | | | (g/mol) |
|---|---|---|---|
| 3012 | Etanosulfonato de (2S)-1-((9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-1-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 834,3) |  301A | 1267,9 |
| 3027 | Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H- |  302A | 1259,5 |

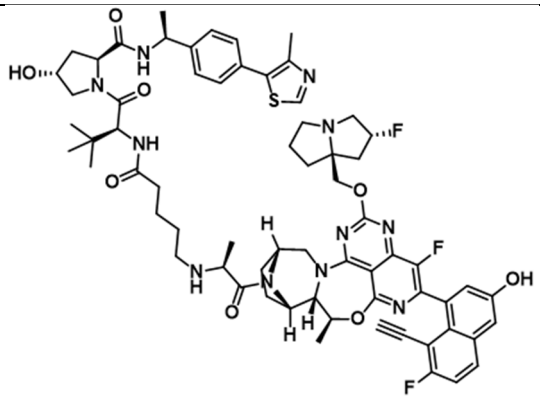
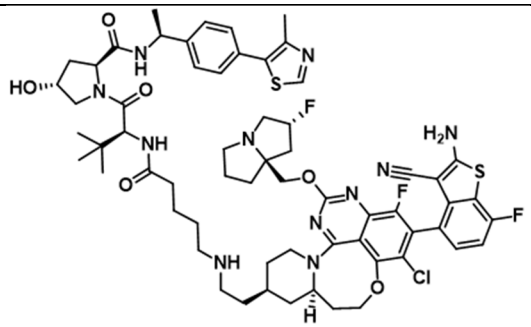
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooocta[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 838,5) | | |
| 303<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5R*,5aR,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 826,3) |  <br>303A | 1259,5 |
| 304<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1- |  | 1229,4 |

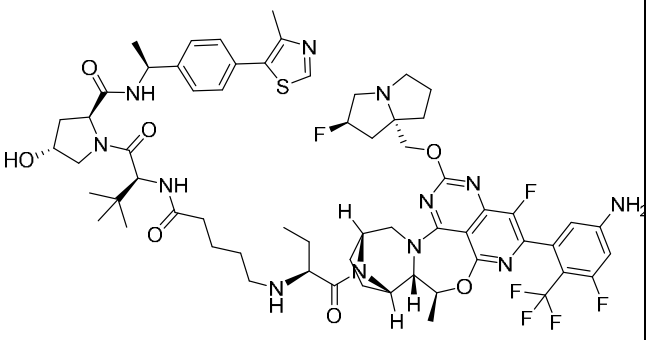
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ((S)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 796,5) | 304A | |
| 305<br>2 | Etanosulfonato de 2-((6aS,8R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-5H-pirido[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 790,9) |  <br>305A | 1224,9 |

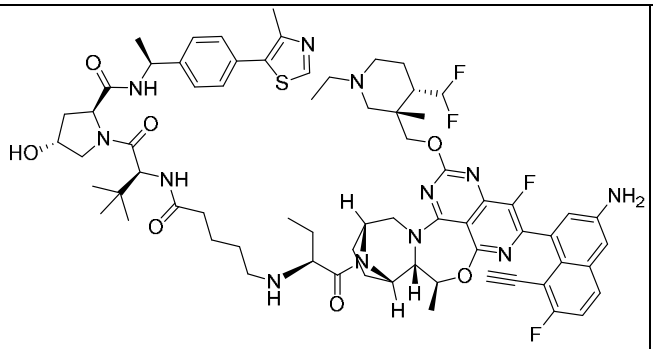
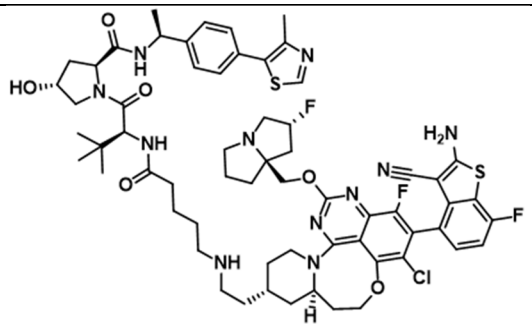
| | | | |
|---|---|---|---|
| 306<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 822) |  <br>306A | 1254,5 |
| 307<br>6 | Dimetilsulfamato de (2R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7- |  <br>307A | 1265,9 |

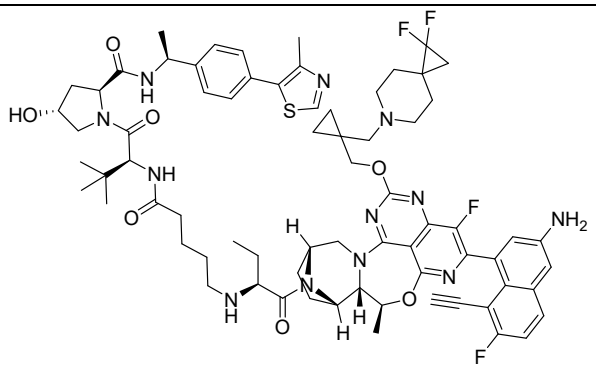
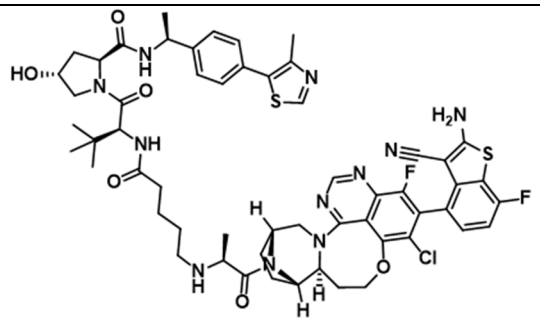
| | | | |
|---|---|---|---|
| | de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 847,4) | | |
| 308<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((3S,4S)-4-metoxi-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 845,6) |  <br>308A | 1277,9 |
| 309<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro- |  <br>309A | 1295,5 |

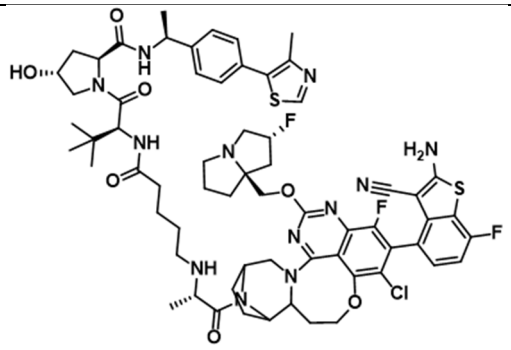
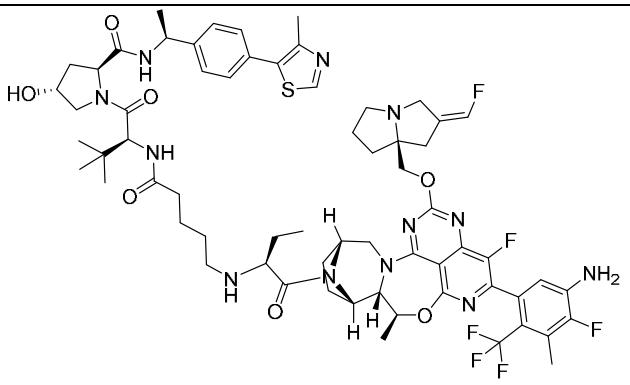
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 862,6) | | |
| 3107 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((3S,4R)-1,3-dimetil-4-fenilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 890,6) |  310A | 1324 |
| 3112 | Etanosulfonato de (2R)-1-((14aS)-10-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro- |  | 1096,7 |

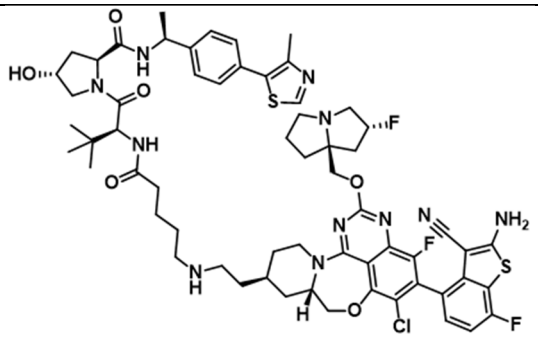
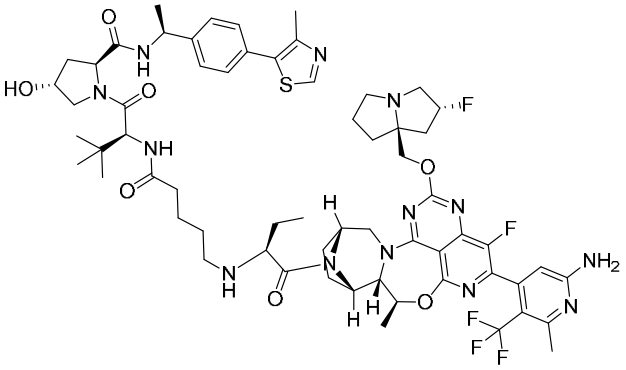
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 663,2) | 311A | |
| 312<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 807,4) |  <br>312A | 1240,5 |
| 313<br>2 | Etanosulfonato de 2-((6aR,8S)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2- |  <br>313A | 1224,9 |

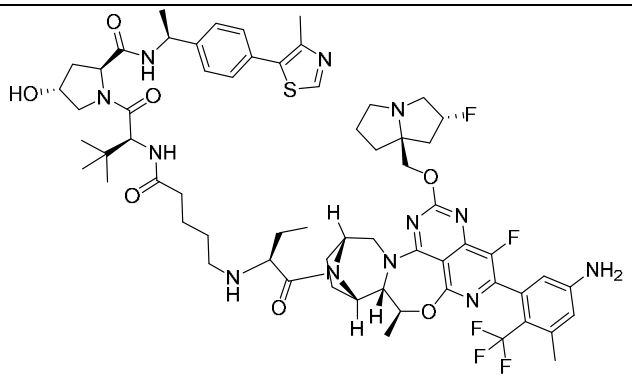
| | | | |
|---|---|---|---|
| | fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-5H-pirido[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 790,8) | | |
| 3147 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 826,6) |  314A | 1261,4 |
| 3157 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7- | | 1301,6 |

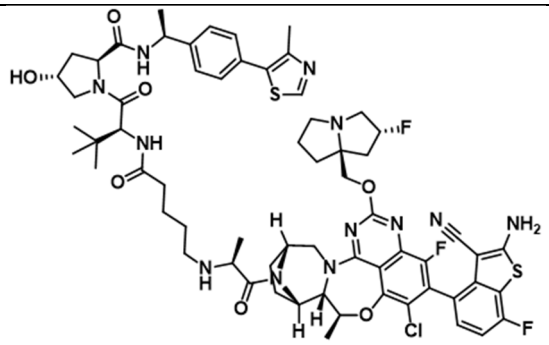
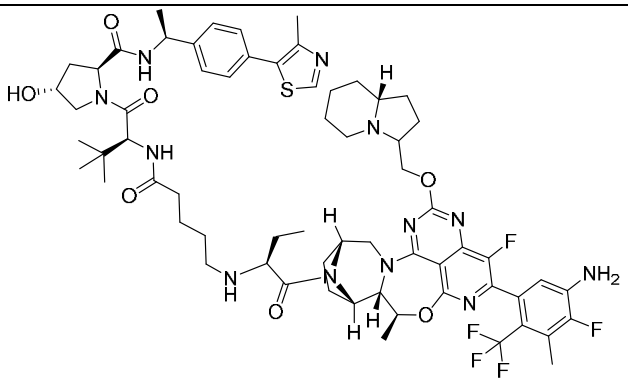
| | | | |
|---|---|---|---|
| | fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1-etil-3-metilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 868,6) |  315A | |
| 316 2 | Etanosulfonato de 2-((6aR,8R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-5H-pirido[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 790,8) |  316A | 1224,9 |

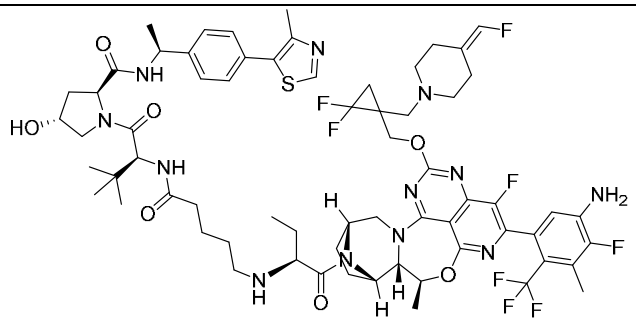
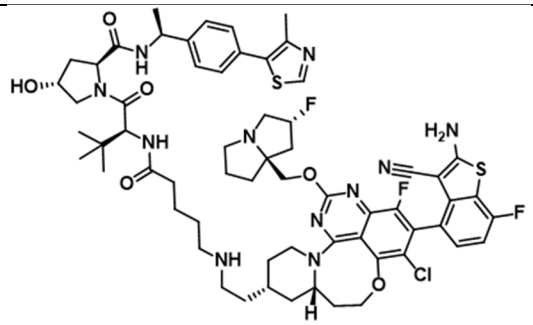
| | | | |
|---|---|---|---|
| 317<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 892,6) |  <br>317A | 1325,6 |
| 318<br>2 | Etanosulfonato de (2R)-1-((6aS,7S,10R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1-oxopropan-2-ilo |  <br>318A | 1122,8 |

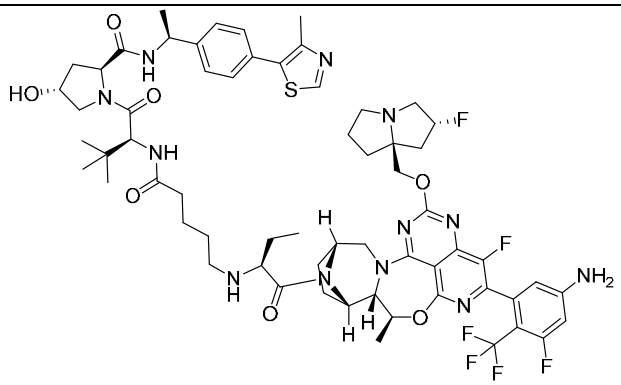
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ([M+H]$^+$= 688,3) | | |
| 319 [1] | Etanosulfonato de (2R)-1-(2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-14-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,3) |  319A | 1279,9 |
| 320 [1] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((S,Z)-2-(fluorometileno)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14- |  320A | 1273,5 |

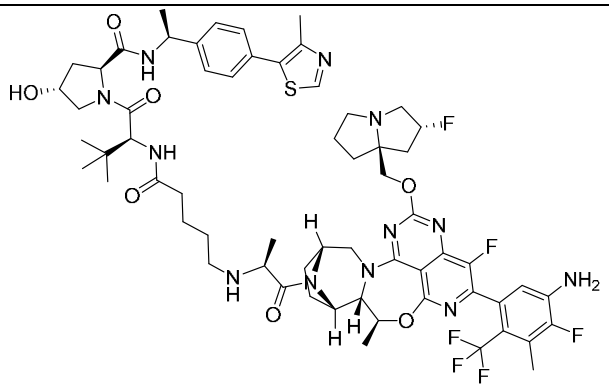
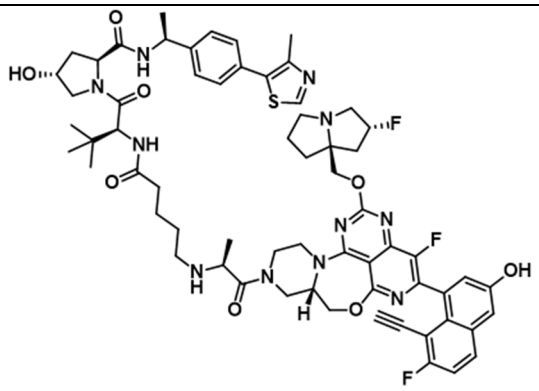
| | | | |
|---|---|---|---|
| | pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 839,9) | | |
| 3212 | Etanosulfonato de 2-((5aS,7S)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropiridido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-7-il)etilo ([M+H]$^+$= 776,7) |  321A | 1210,9 |
| 3227 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)- |  | 1244,4 |

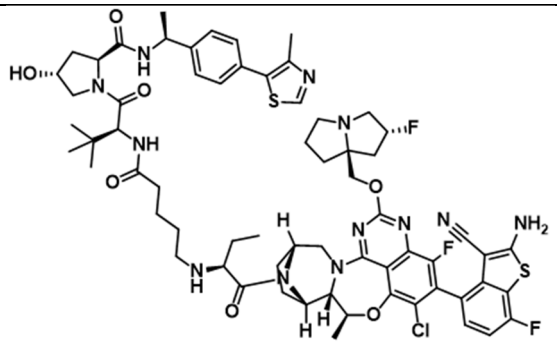
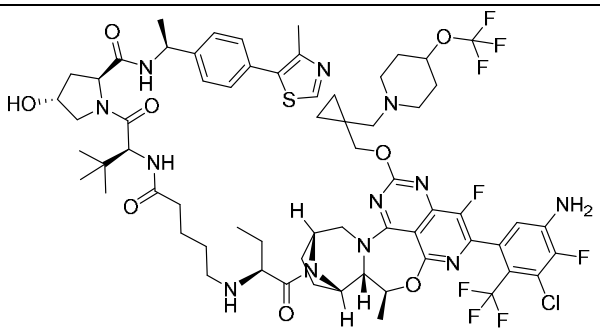
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 823,1) | 322A | |
| 323<br>7 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 822,2) |  323A | 1243,5 |

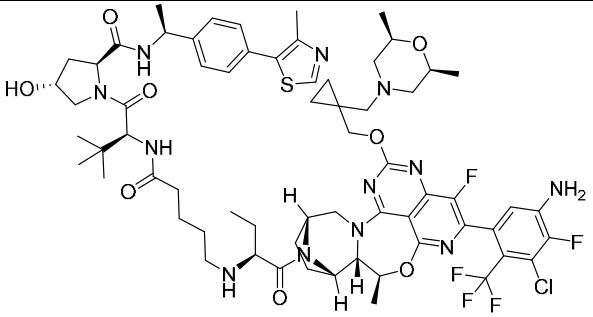
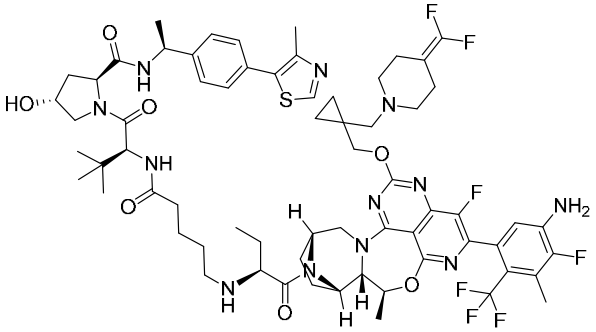
| | | | |
|---|---|---|---|
| 324 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,4) |  324A | 1279,9 |
| 325 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((8aR)-octahidroindolizin-3-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  325A | 1257,5 |

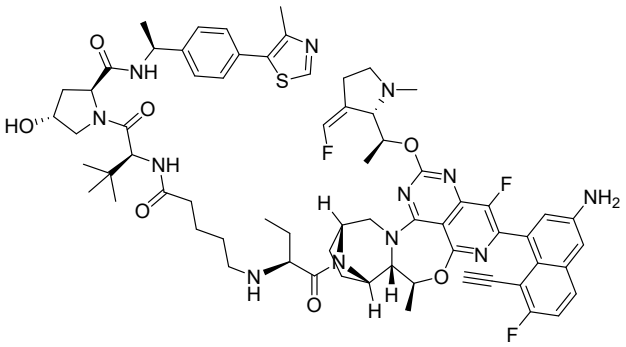
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 824,6) | | |
| 326 6 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((2,2-difluoro-1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 904,8) |  326A | 1337,5 |
| 327 2 | Etanosulfonato de 2-((6aS,8R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H- |  327A | 1224,9 |

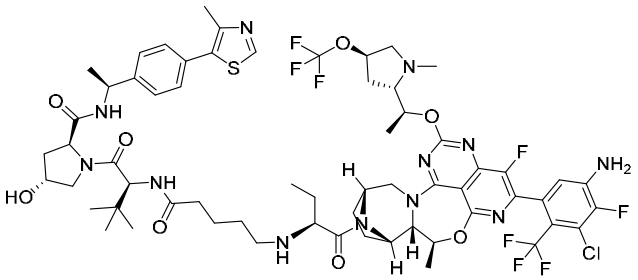
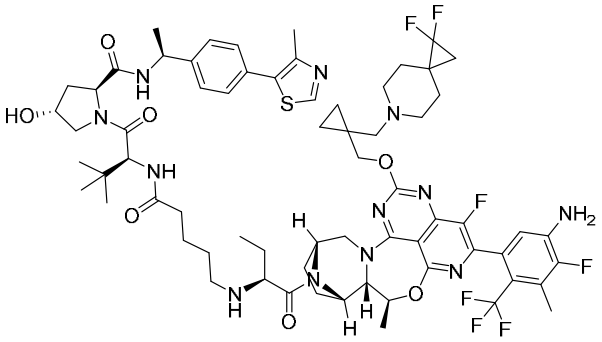
| | | | |
|---|---|---|---|
| | pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-5H-pirido[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 791,1) | | |
| 3287 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 814,6) |  328A | 1247,4 |

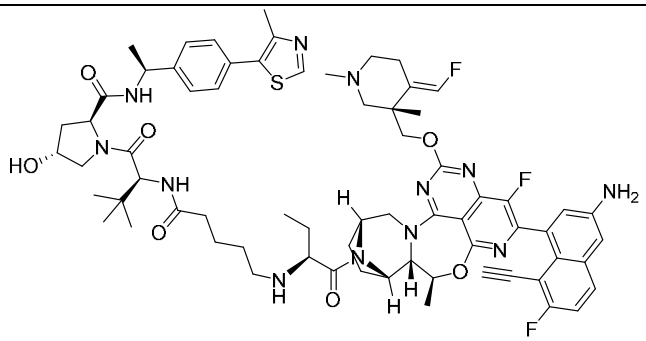
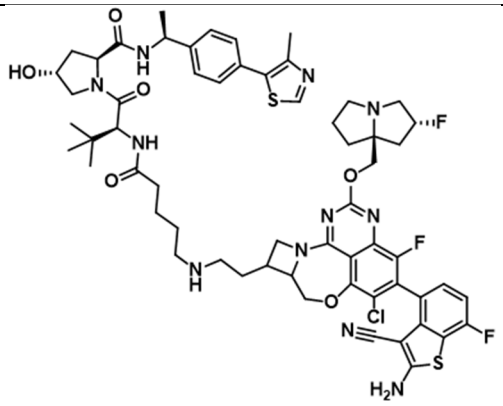
| | | | |
|---|---|---|---|
| 329<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 814,2) |  <br>329A | 1247,4 |
| 330<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((S)-5-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8a,9,11,12-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,10,12a-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-de]naftalen-10(8H)-il)-1-oxopropan-2- |  <br>330A | 1200,4 |

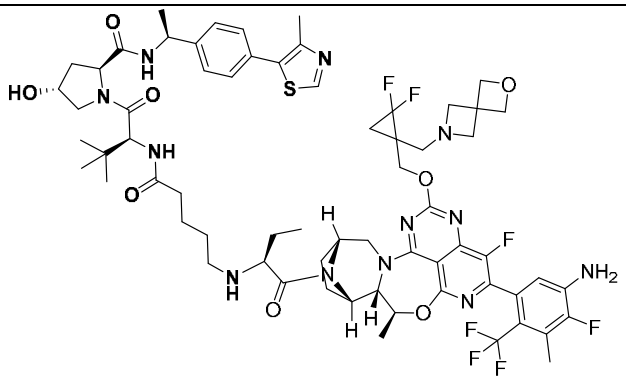
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ilo ([M+H]$^+$= 767,5) | | |
| 331 7 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 872,3) |  331A | 1294 |
| 332 7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-((4-(trifluorometoxi)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro- |  332A | 1375,9 |

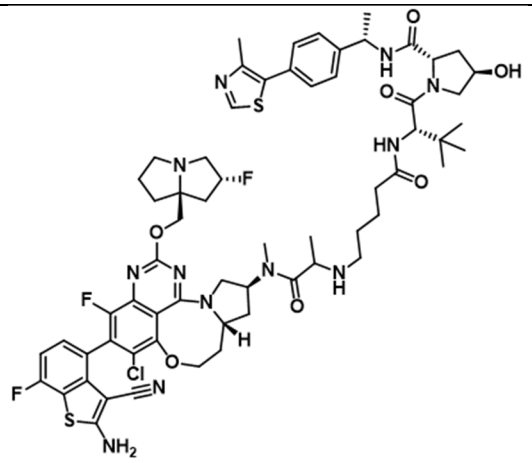
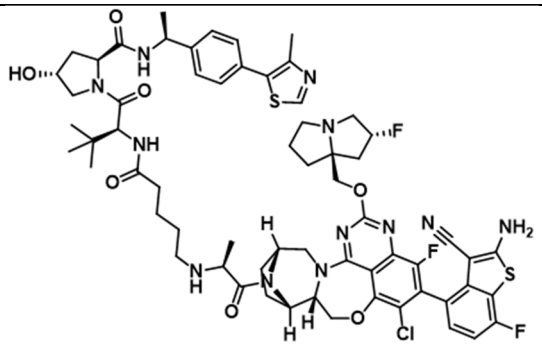
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 942,8) | | |
| 333<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 888,2) |  <br>333A | 1322 |
| 334<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((4- |  | 1319,5 |

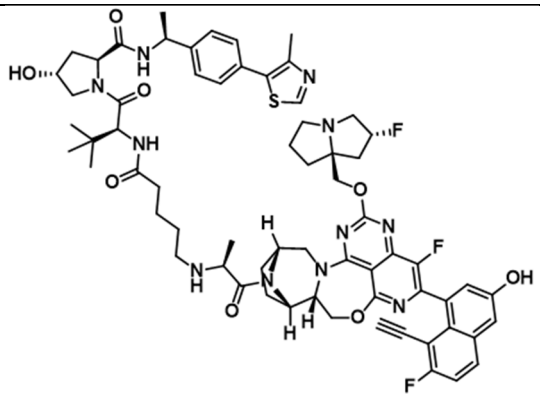
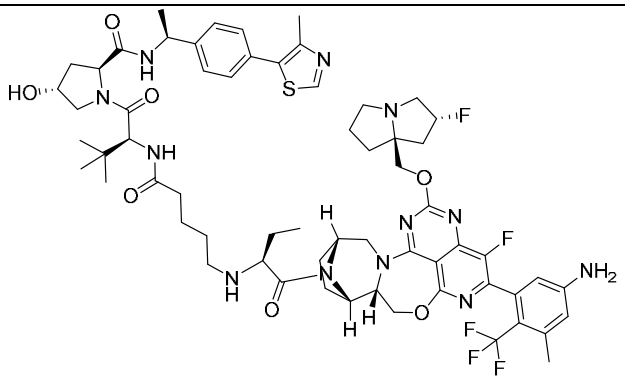
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (difluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 886,6) | 334A | |
| 335<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-((S)-1-((S,Z)-3-(fluorometileno)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 820,6) |  <br>335A | 1253,5 |

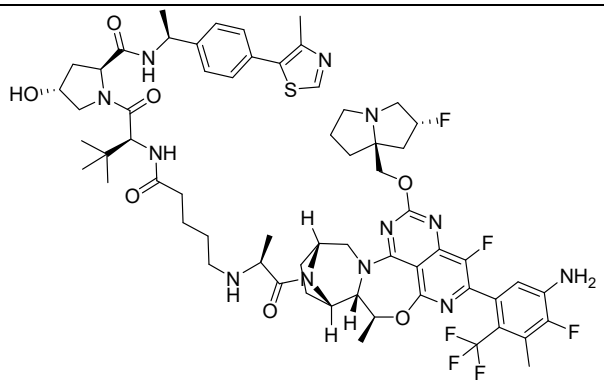
| | | | |
|---|---|---|---|
| 336[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 902,6) |  336A | 1335,9 |
| 337[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[ |  337A | 1333,5 |

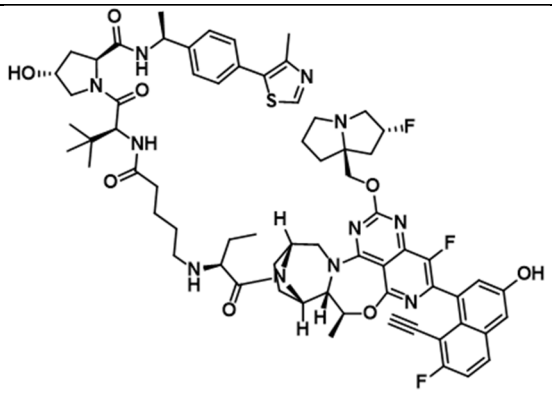
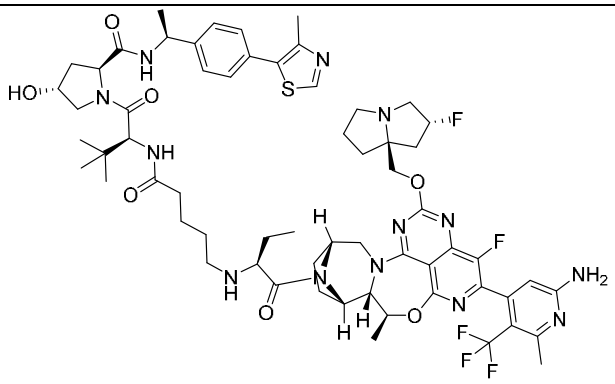
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 900,6) | | |
| 337 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 834,5) |  338A | 1267,5 |
| 339 | Etanosulfonato de 2-(8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,11,11a- |  339A | 1182,8 |

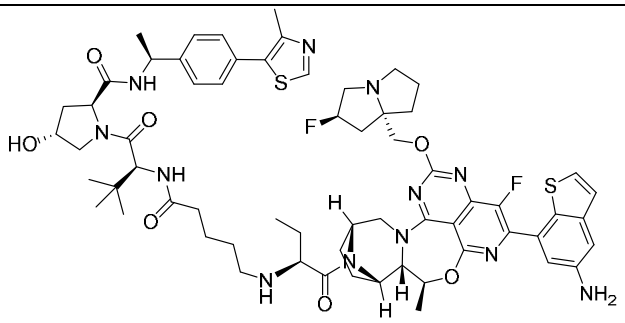
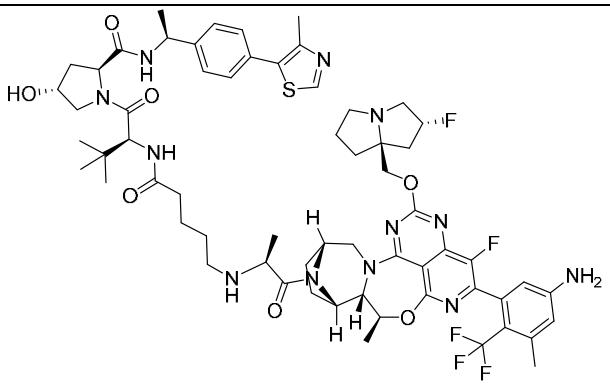
| | | | |
|---|---|---|---|
| | tetrahidroazeto[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 748,8) | | |
| 340.1 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil -5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 888,2) |  340A | 1321,4 |

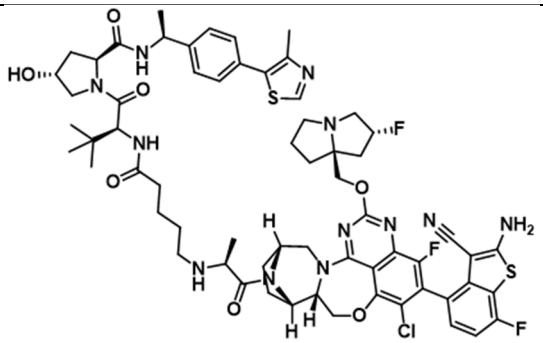
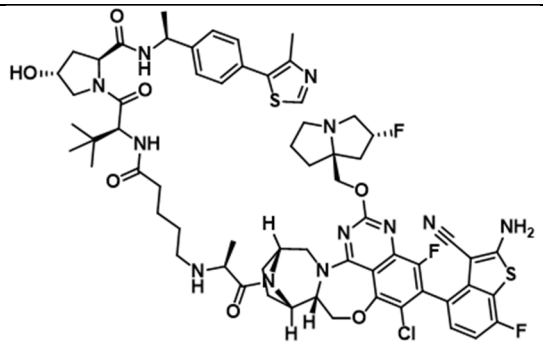
| | | | |
|---|---|---|---|
| 341[1] | Etanosulfonato de 1-(((2S,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 834,1) |  341A | 1267,9 |
| 342[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9- |  342A | 1265,9 |

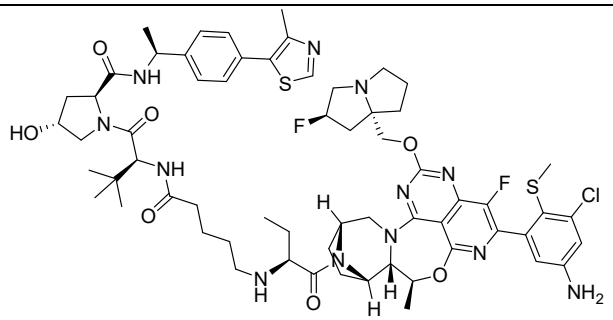
| | | | |
|---|---|---|---|
| | epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 832,4) | | |
| 343<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 793,4) |  <br>343A | 1226,4 |
| 344<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)- |  <br>344A | 1229,4 |

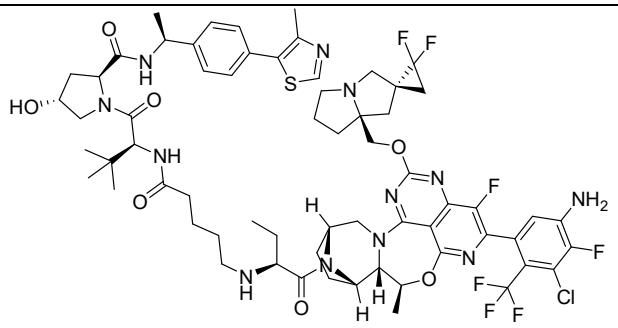
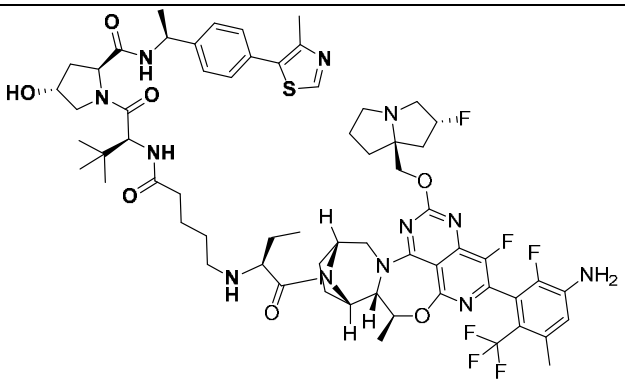
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 796,2) | | |
| 3457 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 826,3) |  345A | 1247,4 |

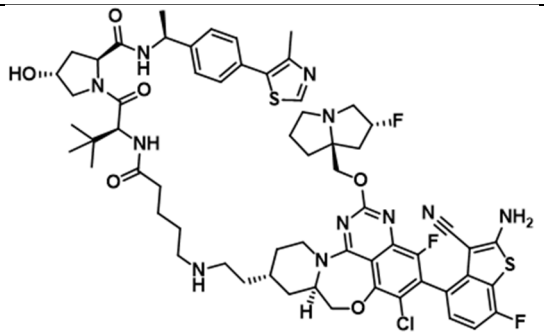
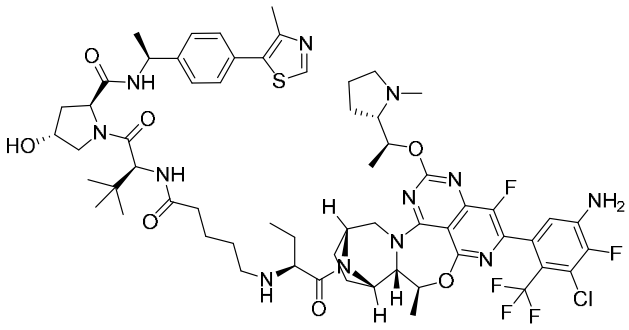
| | | | |
|---|---|---|---|
| 346[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 821,4) |  346A | 1254,5 |
| 347[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1- |  347A | 1244,4 |

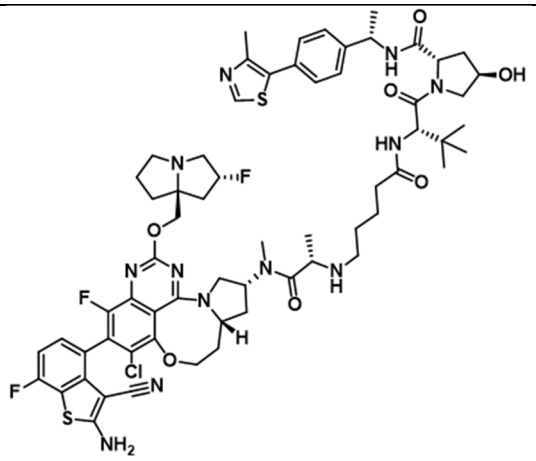
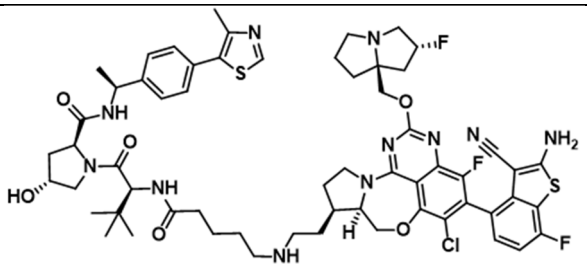
| | | | |
|---|---|---|---|
| | oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 811,3) | | |
| 348[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[b]tiofen-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 784,4) |  348A | 1217,5 |
| 349[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza- |  349A | 1229,4 |

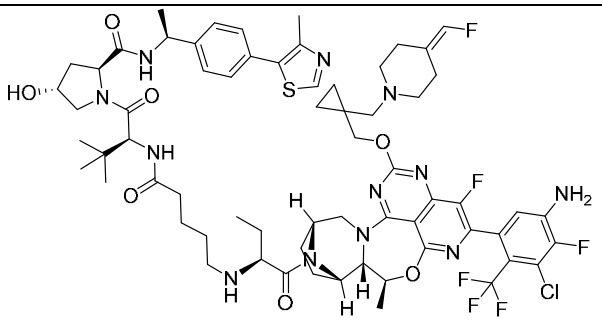
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 796,3) | | |
| 350 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 832,4) |  350A | 1265,9 |
| 351 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2- |  351A | 1265,9 |

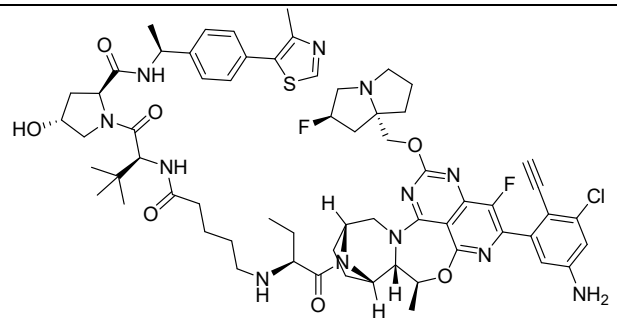
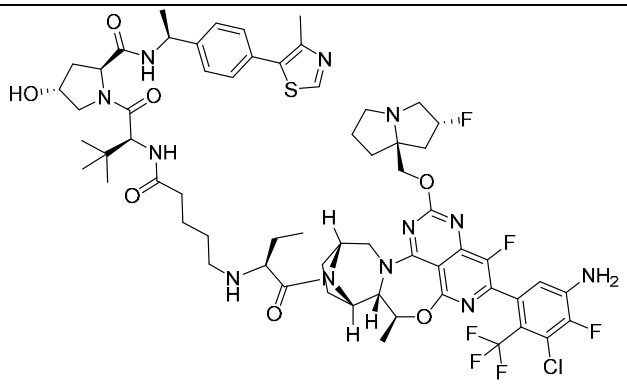
| | | | |
|---|---|---|---|
| | fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 832,4) | | |
| 3527 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(metiltio)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 808,3) |  352A | 1242 |

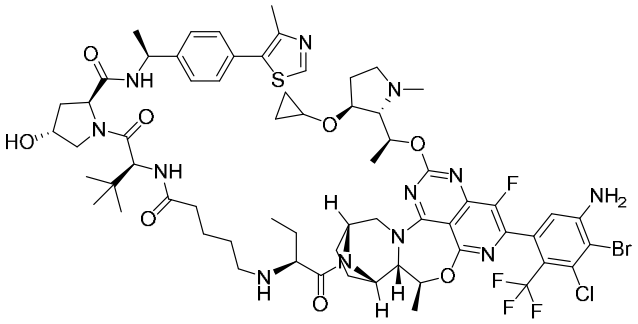
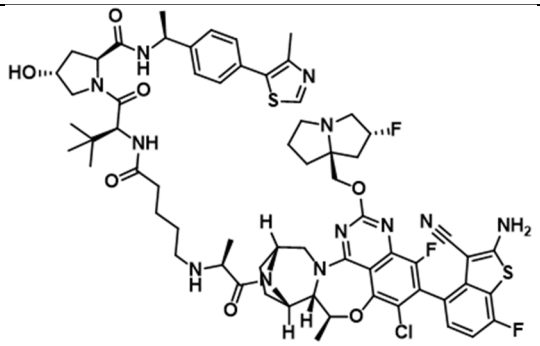
| | | | |
|---|---|---|---|
| 353<br>7 | Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 904,6) |  <br>353A | 1325,9 |
| 354<br>1 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza- |  <br>354A | 1261,4 |

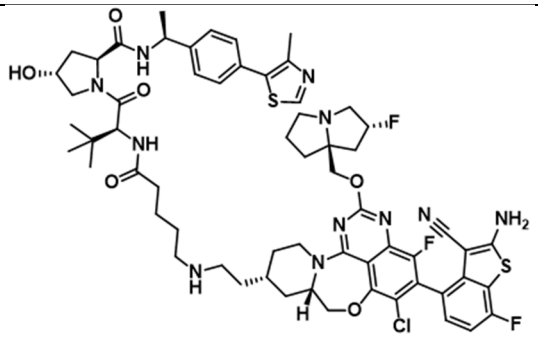
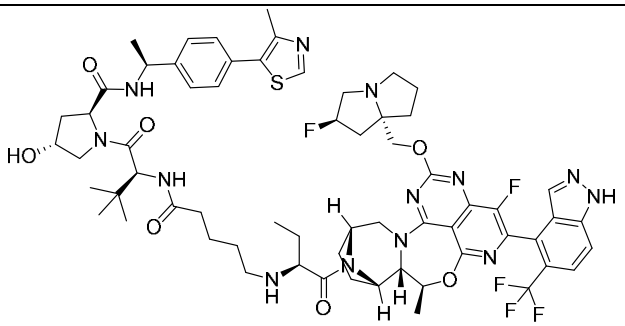
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 828,2) | | |
| 355 | Etanosulfonato de 2-((5aR,7R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropiridо[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-7-il)etilo ([M+H]$^+$= 776,8) |  355A | 1210,9 |
| 356 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa- |  356A | 1251,9 |

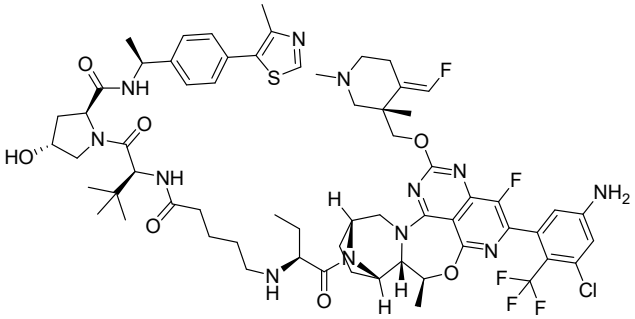
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 818,4) | | |
| 357<br>7 | Etanosulfonato de (2R)-1-(((2R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 834,3) |  <br>357A | 1267,9 |
| 358<br>2 | Etanosulfonato de 2-((1R,12aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6- |  <br>358A | 1196,9 |

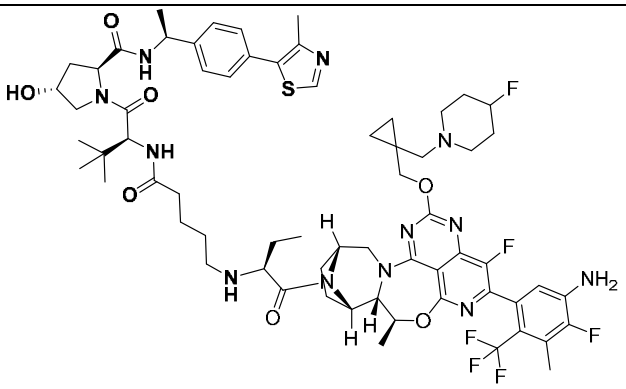
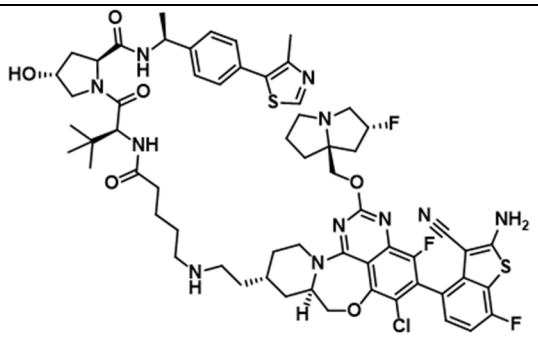
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etil ([M+H]$^+$= 762,7) | | |
| 3597 | Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 900,9) |  359A | 1321,9 |

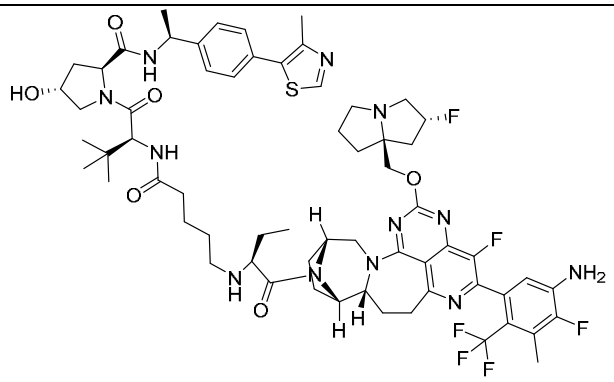
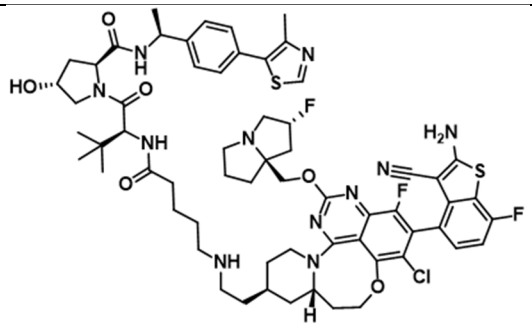
| | | | |
|---|---|---|---|
| 360<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-etinilfenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 786,5) |  <br>360A | 1219,9 |
| 361<br>7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1- |  <br>361A | 1281,9 |

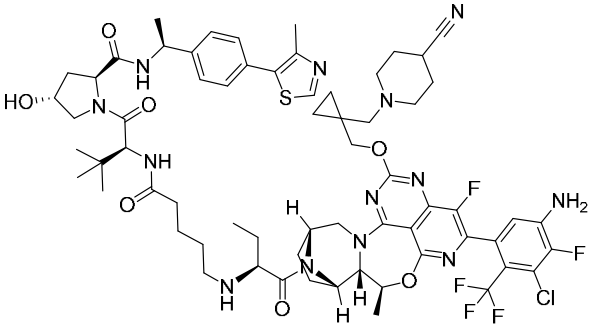
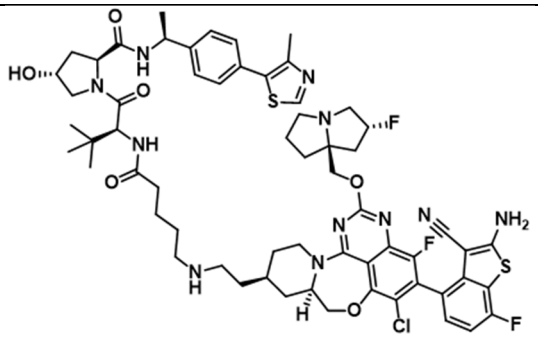
| | | | |
|---|---|---|---|
| | oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 848,5) | | |
| 362<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((2R,3S)-3-ciclopropoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 936,2) |  <br>362A | 1368,8 |
| 363<br>2 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10- |  <br>363A | 1279,9 |

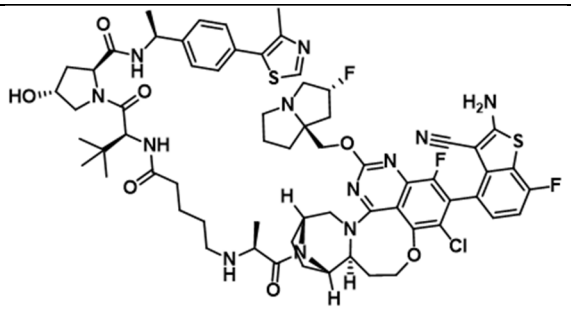
| | | | |
|---|---|---|---|
| | hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,4) | | |
| 364<br>2 | Etanosulfonato de 2-((5aS,7R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropiridо[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-7-il)etilo ([M+H]$^+$= 788,5) |  <br>364A | 1210,9 |
| 365<br>7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-2-(5-(trifluorometil)- |  <br>365A | 1254,4 |

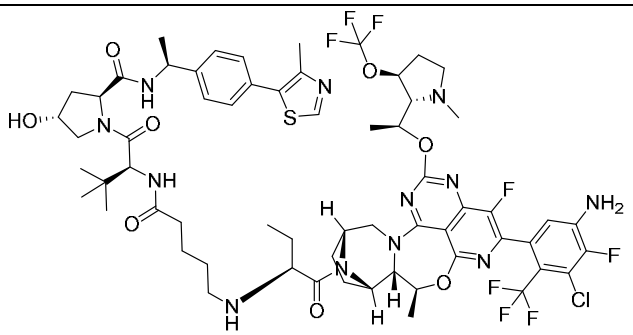
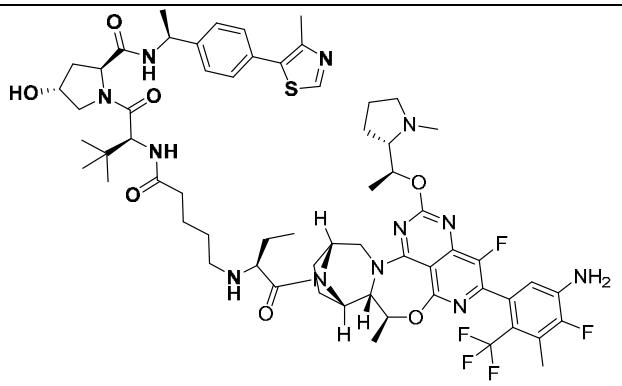
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1H-indazol-4-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 821,5) | | |
| 3667 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 844,3) |  366A | 1277,9 |

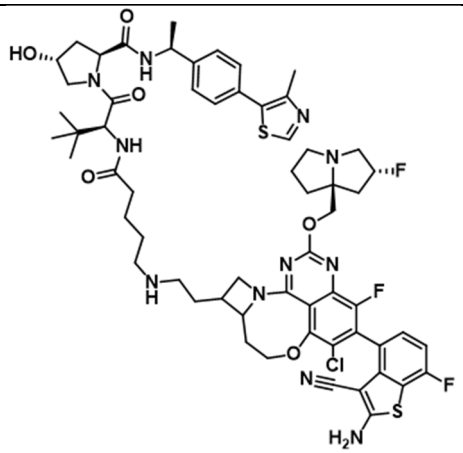
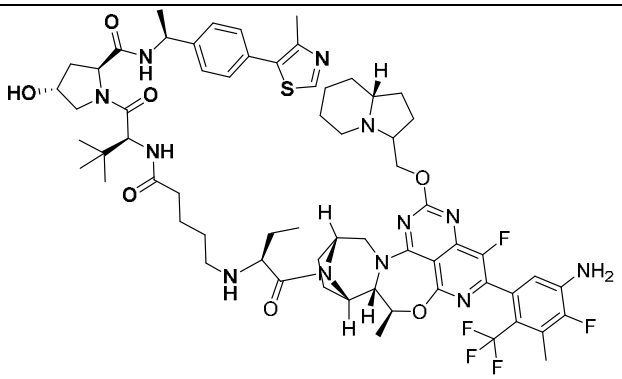
| | | | |
|---|---|---|---|
| 367[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 856,2) |  367A | 1289,5 |
| 368[2] | Etanosulfonato de 2-((5aR,7R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropirido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7- |  368A | 1210,9 |

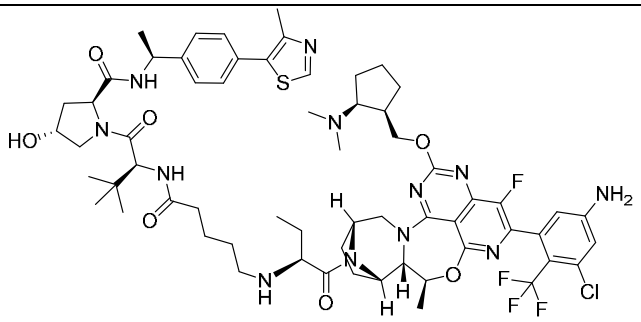
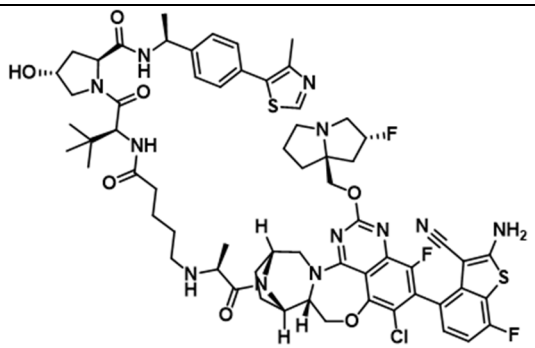
| | | | |
|---|---|---|---|
| | de]quinazolin-7-il)etilo ([M+H]$^+$= 776,8) | | |
| 3697 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5aR,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 824,1) |  369A | 1245,5 |
| 3702 | Etanosulfonato de 2-((6aS,8S)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro- |  370A | 1224,9 |

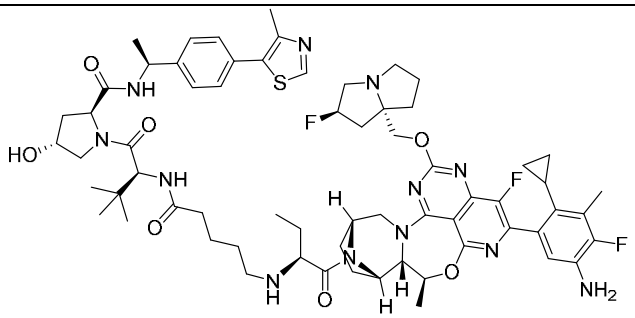
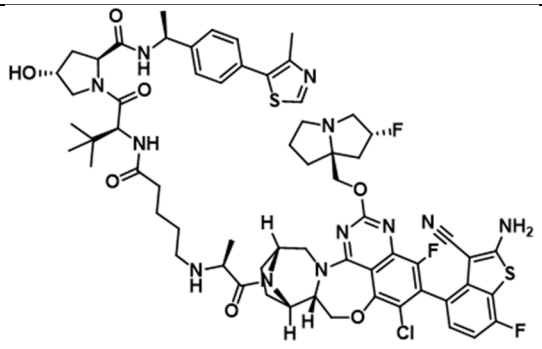
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5H-pirido[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 791,1) | | |
| 371<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((4-cianopiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 883,4) |  <br>371A | 1316,9 |
| 372<br>2 | Etanosulfonato de 2-((5aR,7S)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2- |  <br>372A | 1210,9 |

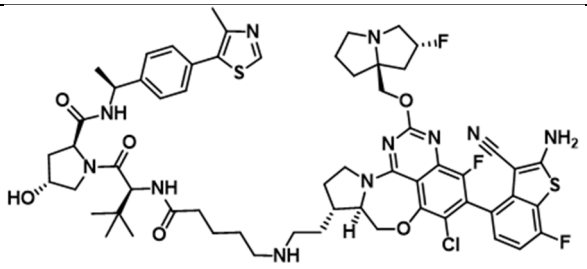
| | | | |
|---|---|---|---|
| | fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropirido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-7-il)etilo ([M+H]$^+$= 777) | | |
| 373 | Etanosulfonato de (2R)-1-((6aS,7S,10R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-14-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 856,4) |  373A | 1279,9 |
| 374 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2- | | 1335,9 |

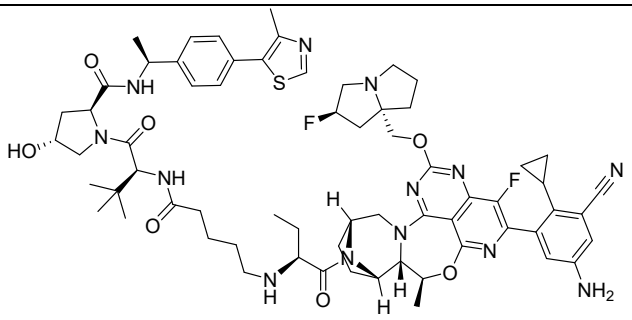
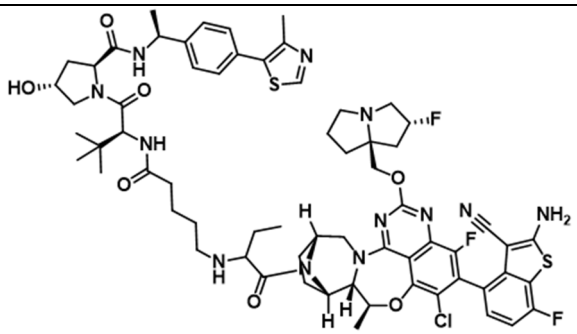
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2R,3S)-1-metil-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 902,7) |  374A | |
| 375 7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)- 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 798,5) |  375A | 1231,4 |

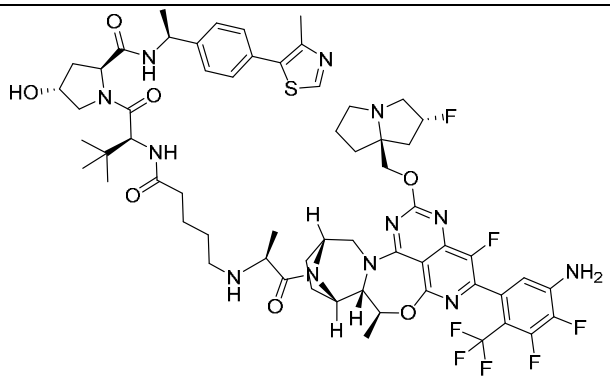
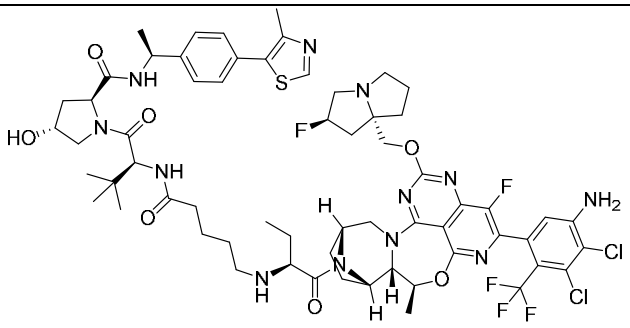
| | | | |
|---|---|---|---|
| 376 | Etanosulfonato de 2-(8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,11,12,12a-tetrahidro-2H-azeto[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 762,9) |  376A | 1196,9 |
| 377 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((8aR)-octahidroindolizin-3-il)metoxi)- 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 824,4) |  377A | 1257,5 |

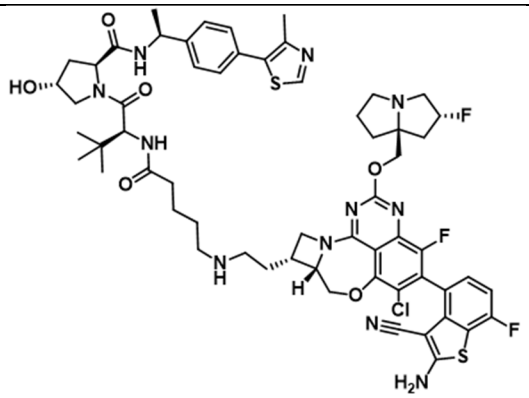
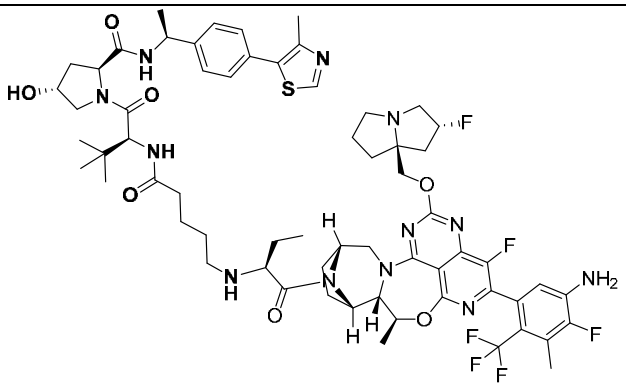
| | | | |
|---|---|---|---|
| 378<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1R,2S)-2-(dimetilamino)ciclopentil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 814,6) |  <br>378A | 1247,9 |
| 379<br>5 | Metilsulfamato de (2R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1, |  <br>379A | 1265,9 |

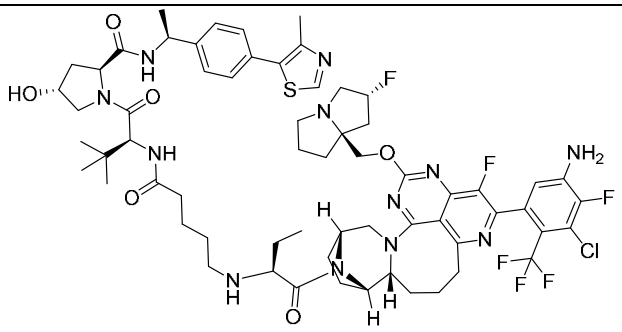
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 833,4) | | |
| 380<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-2-ciclopropil-4-fluoro-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 800,5) |  <br>380A | 1233,5 |
| 381<br>7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H- |  <br>381A | 1265,9 |

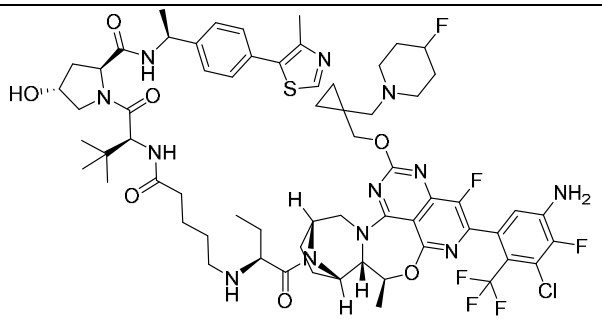
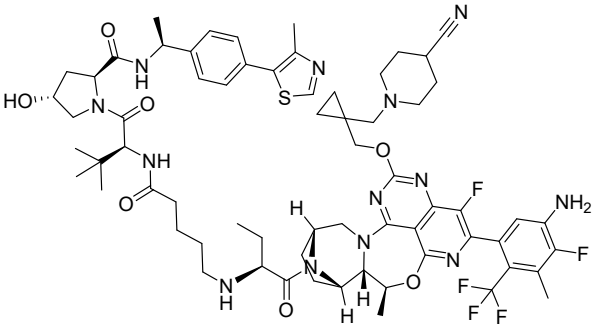
| | | | |
|---|---|---|---|
| | pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 832,4) | | |
| 382<br>2 | Etanosulfonato de 2-((1S,12aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 762,9) |  <br>382A | 1196,9 |

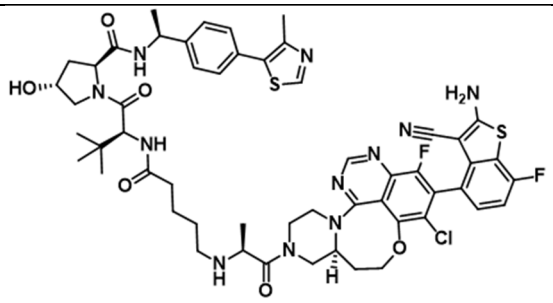
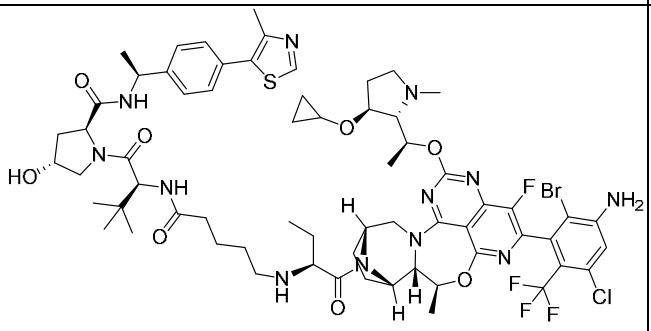
| | | | |
|---|---|---|---|
| 383[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-ciano-2-ciclopropilfenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 793,9) |  383A | 1226,5 |
| 384[5] | Dimetilsulfamato de 1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1, |  384A | 1294 |

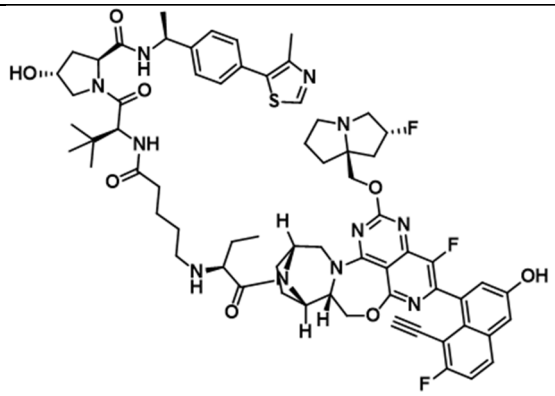
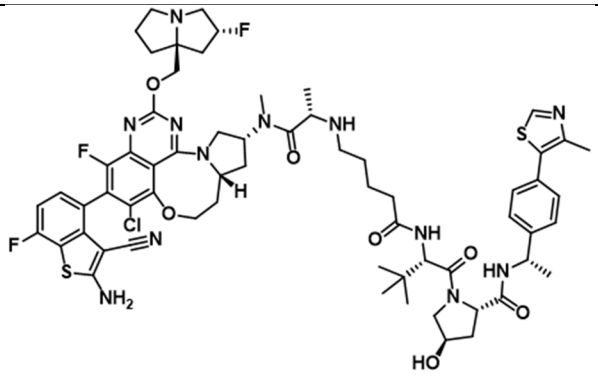
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 875,3) | | |
| 385<br>7 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 830,1) |  <br>385A | 1251,4 |
| 386<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-dicloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)- |  <br>386A | 1298,3 |

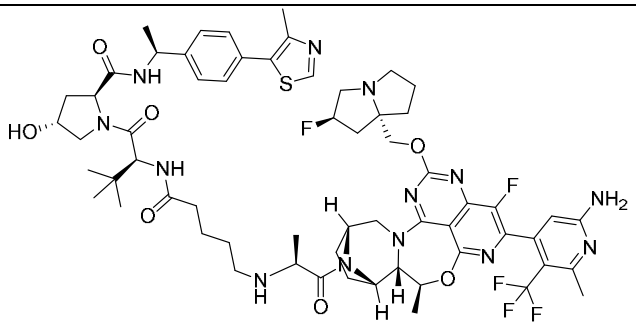
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 864,6) | | |
| 387 | Etanosulfonato de 2-((1R,11aS)-8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,11,11a-tetrahidroazeto[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 748,9) |  387A | 1182,8 |
| 388 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H- |  | 1261,4 |

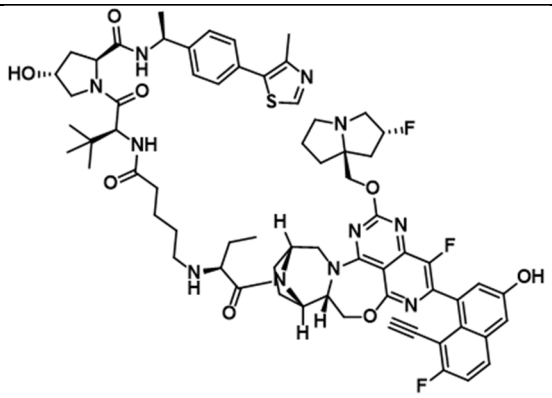
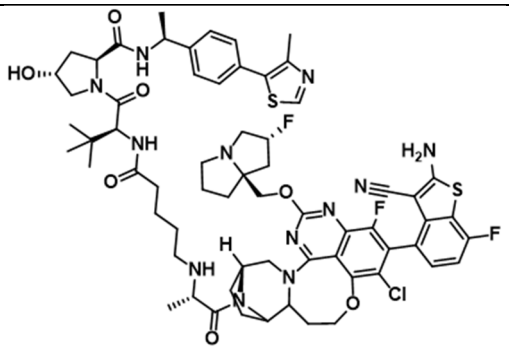
| | | | |
|---|---|---|---|
| | pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 840,2) | 388A | |
| 389<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclo octa[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,2) |  <br>389A | 1279,9 |

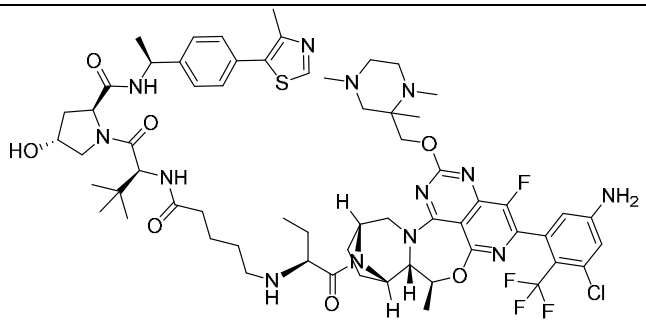
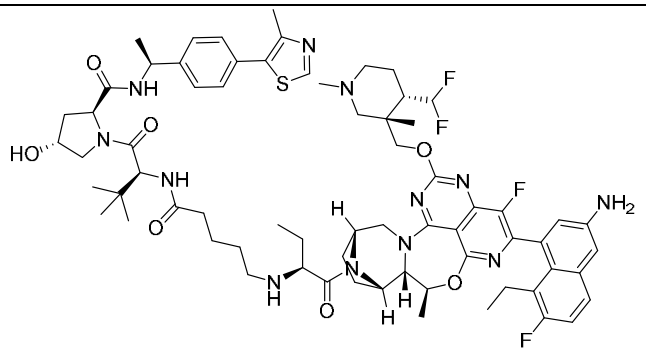
| | | | |
|---|---|---|---|
| 390[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 876,1) |  390A | 1309,9 |
| 391[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((4-cianopiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  391A | 1296,5 |

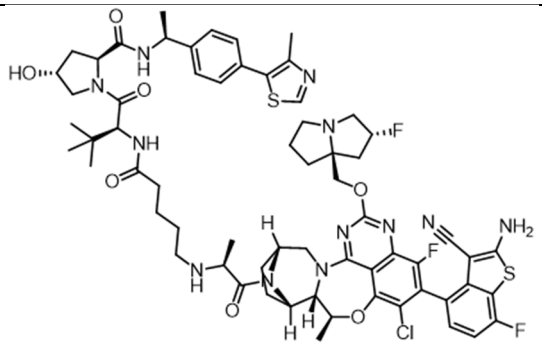
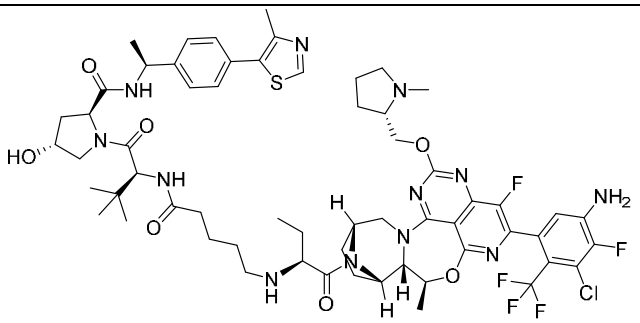
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 863,7) | | |
| 392 2 | Etanosulfonato de (2R)-1-((14aS)-10-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 665,2) |  392A | 1096,7 |
| 393 7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-2-bromo-5-cloro-6-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((2R,3S)-3-ciclopropoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  393A | 1368,8 |

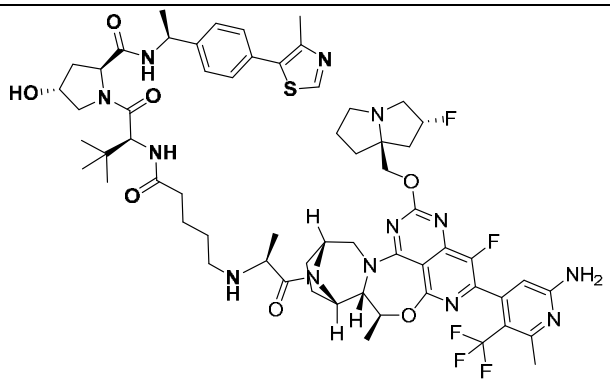
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 936,4) | | |
| 394<br>2 | Etanosulfonato de (R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 807,3) |  <br>394A | 1240,5 |
| 395<br>6 | Etanosulfonato de (2R)-1-(((2R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a- |  <br>395A | 1267,9 |

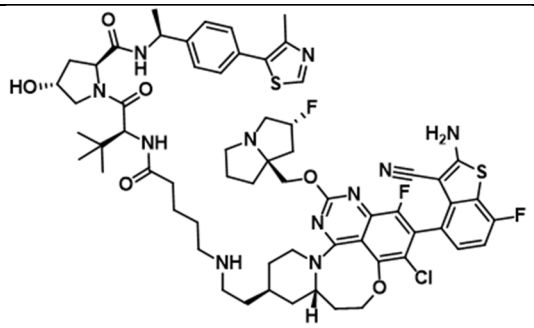
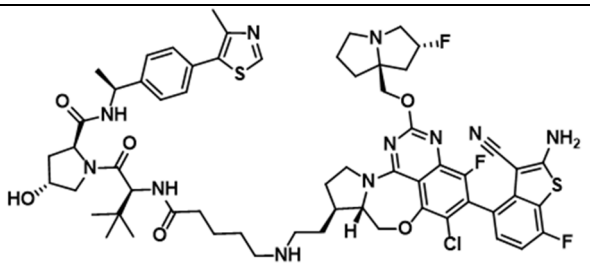
| | | | |
|---|---|---|---|
| | hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 834,2) | | |
| 396<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 797) |  <br>396A | 1230,4 |

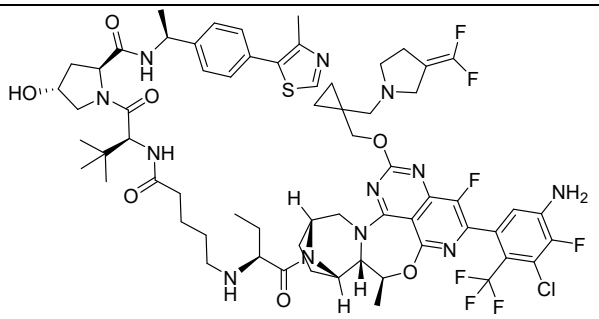
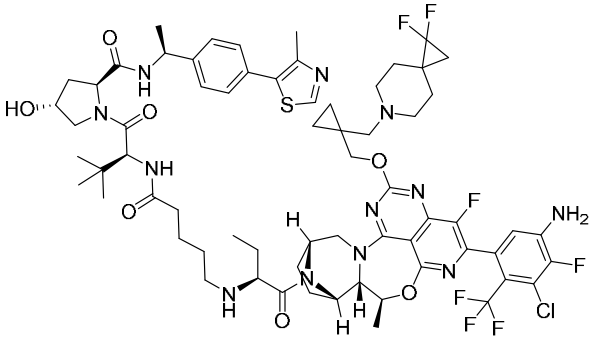
| | | | |
|---|---|---|---|
| 397 [2] | Etanosulfonato de (R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 807,3) |  397A | 1240,5 |
| 398 [2] | Etanosulfonato de (2R)-1-(2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-14-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1- |  398A | 1279,9 |

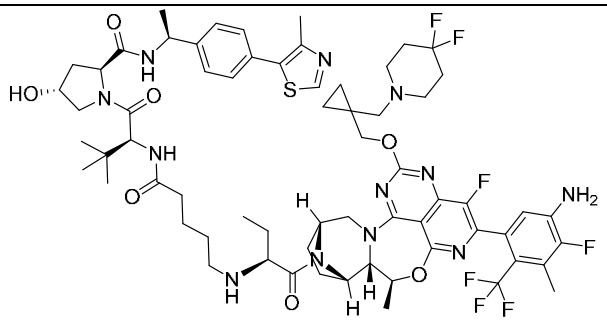
| | | | |
|---|---|---|---|
| | oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,5) | | |
| 399[1] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1,2,4-trimetilpiperazin-2-il)metoxi)- 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 829,5) |  399A | 1262,9 |
| 400[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9- |  400A | 1291,6 |

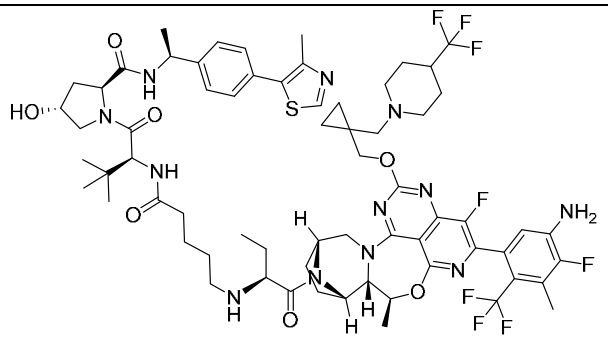
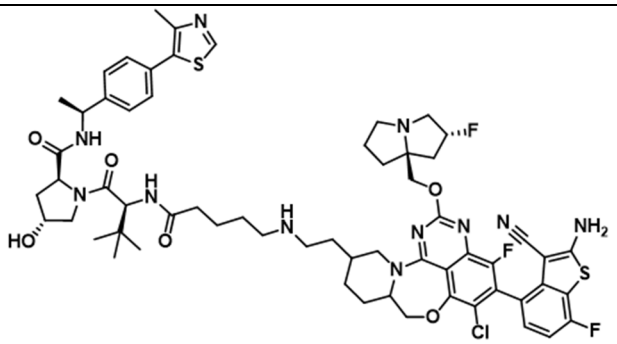
| | | | |
|---|---|---|---|
| | metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 858,4) | | |
| 401<br>7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 828,2) |  <br>401A | 1280 |
| 402<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)- |  <br>402A | 1237,8 |

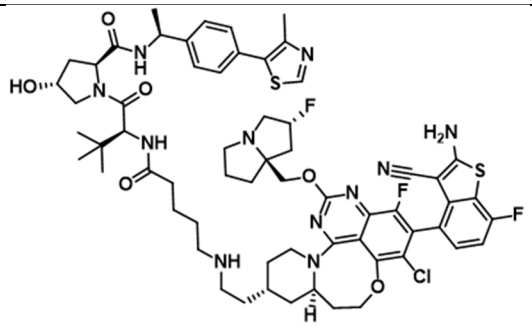
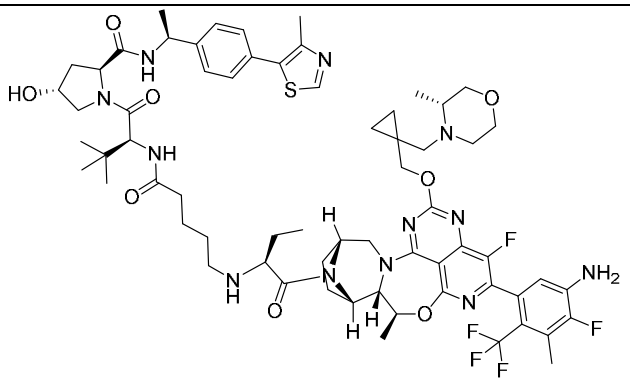
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 804,4) | | |
| 403[7] | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 809) |  403A | 1230,4 |

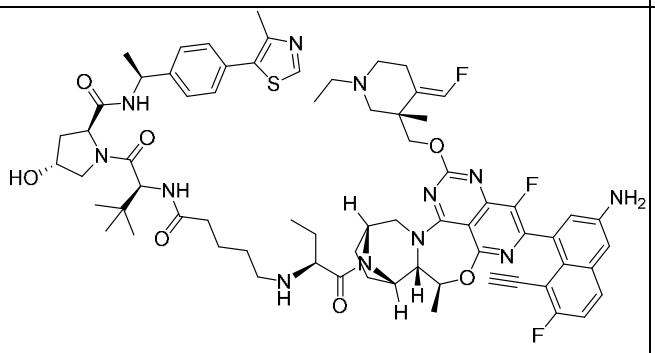
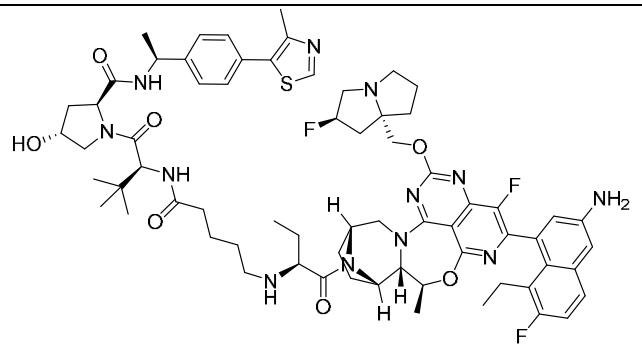
| | | | |
|---|---|---|---|
| 404 [2] | Etanosulfonato de 2-((6aS,8S)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-5H-pirido[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 793) |  404A | 1224,9 |
| 405 [5] | Etanosulfonato de 2-((1R,12aS)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1- |  405A | 1196,9 |

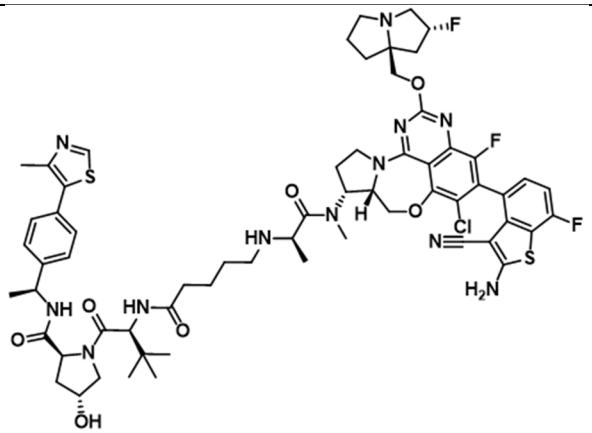
| | | | |
|---|---|---|---|
| | il)etilo ([M+H]$^+$= 762,7) | | |
| 4067 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 892,6) |  406A | 1325,9 |
| 4077 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)- |  407A | 1353,9 |

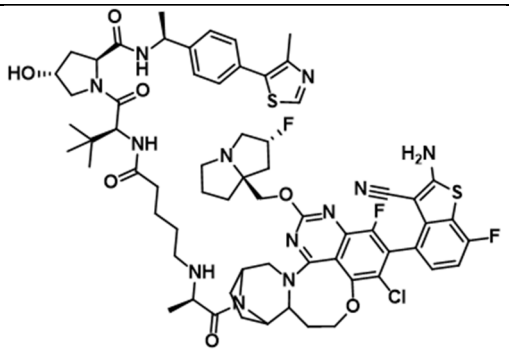
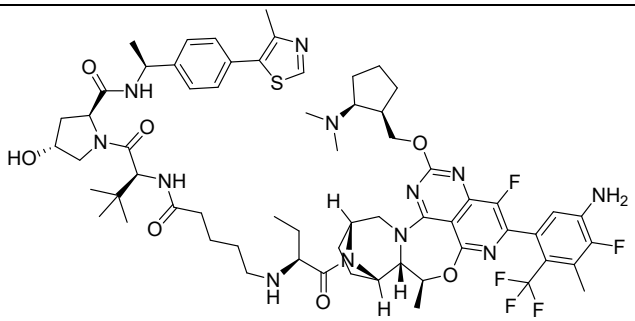
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 92,5) | | |
| 4087 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 874,3) |  408A | 1307,5 |

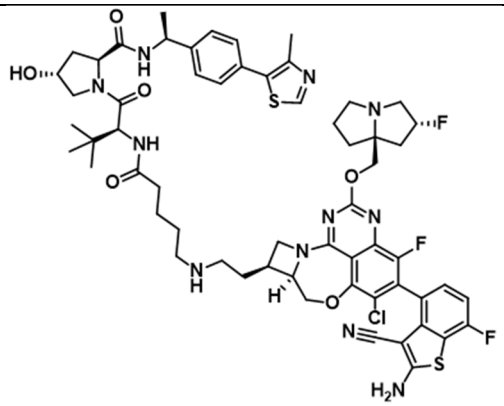
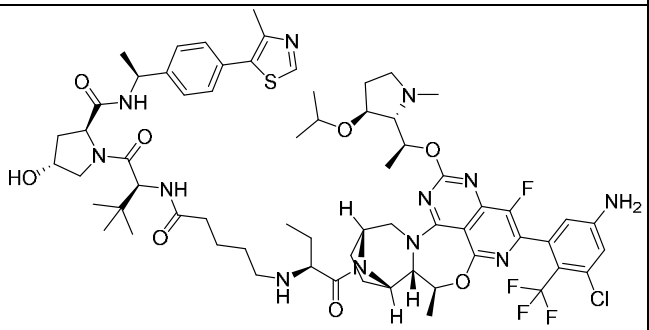
| | | | |
|---|---|---|---|
| 409[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 906,8) |  409A | 1339,5 |
| 410[1] | Etanosulfonato de 2-(2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropirido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-8-il)etilo |  410A | 1210,9 |

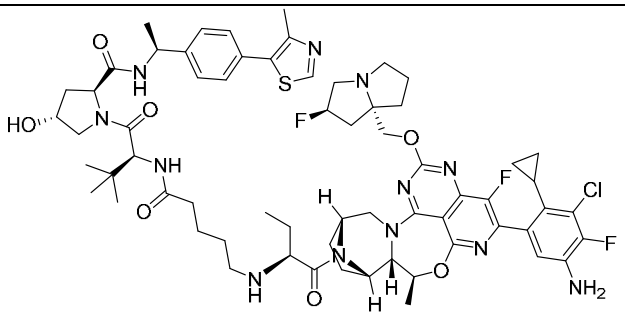
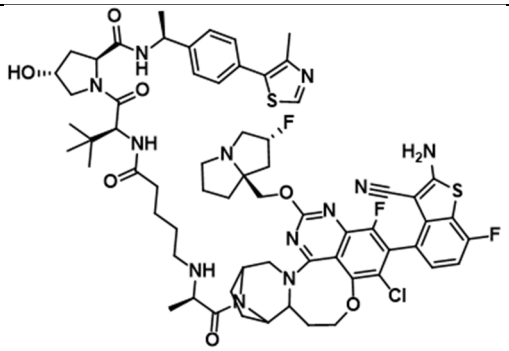
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ([M+H]$^+$= 777) | | |
| 411<br>2 | Etanosulfonato de 2-((6aR,8R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-5H-pirido[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 790,8) |  <br>411A | 1224,9 |
| 412<br>7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((R)-3-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza- |  <br>412A | 1287,5 |

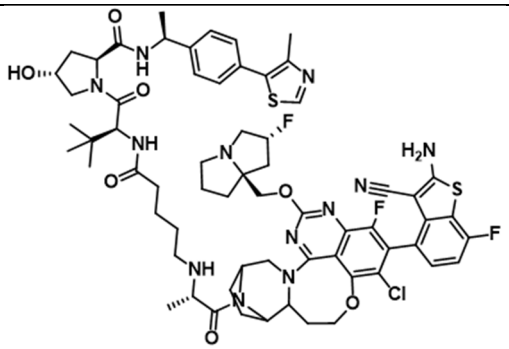
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 854,6) | | |
| 413<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((S,E)-1-etil-4-(fluorometileno)-3-metilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 848,6) |  <br>413A | 1281,6 |
| 414<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H- |  <br>414A | 1257,5 |

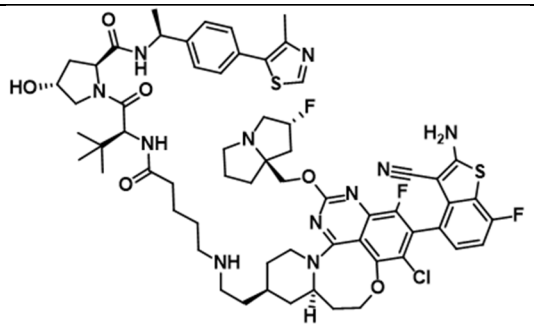
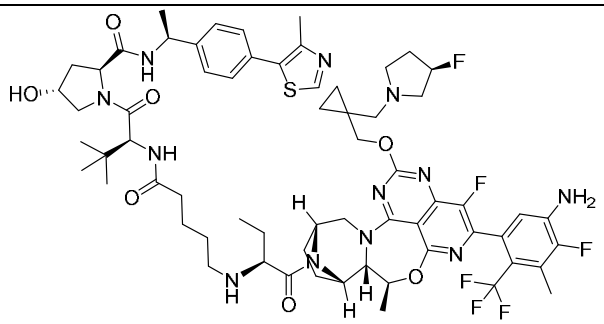
| | | | |
|---|---|---|---|
| | pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 824,6) | | |
| 415[1] | Etanosulfonato de (2S)-1-(((1R,12aS)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 820,4) |  415A | 1253,9 |

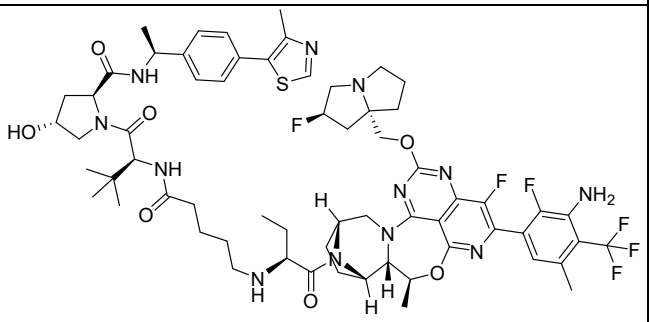
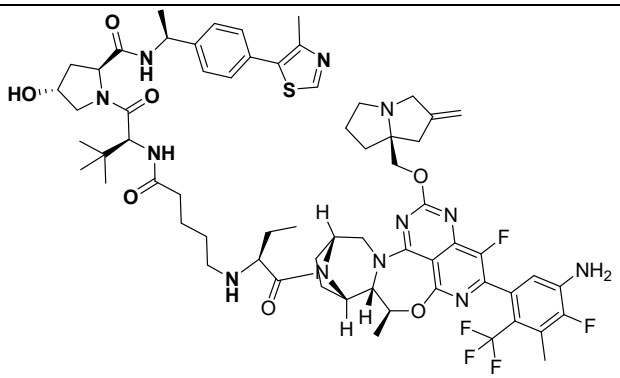
| | | | |
|---|---|---|---|
| 416[1] | Etanosulfonato de (2R)-1-(2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-14-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,5) |  416A | 1279,9 |
| 417[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1R,2S)-2-(dimetilamino)ciclopentil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  417A | 1245,5 |

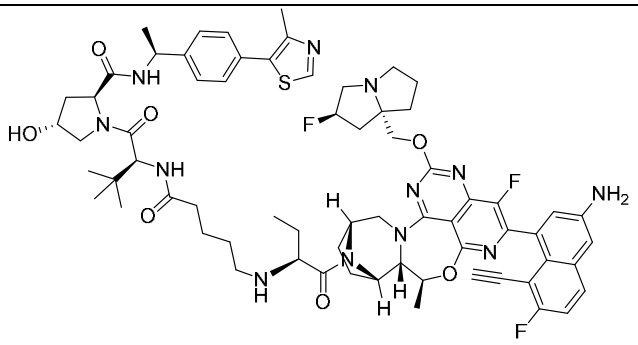
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 812,7) | | |
| 418<br>2 | Etanosulfonato de 2-((1S,11aR)-8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,11,11a-tetrahidroazeto[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 749) |  <br>418A | 1182,8 |
| 419<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((S)-1-((2R,3S)-3-isopropoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9- |  <br>419A | 1292 |

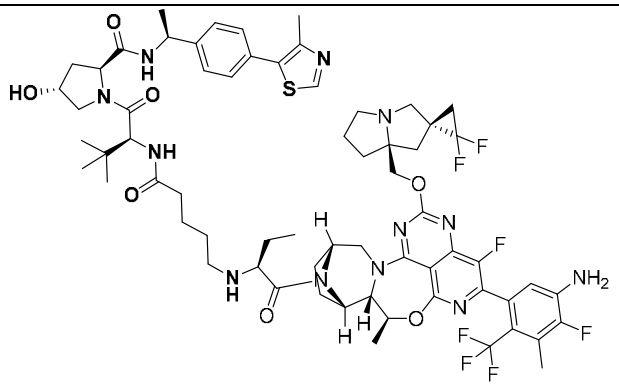
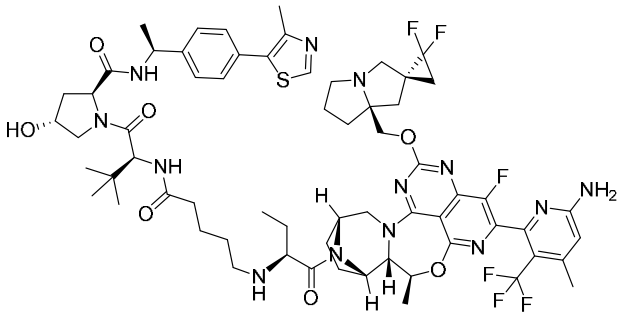
| | | | |
|---|---|---|---|
| | metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 858,4) | | |
| 420<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-ciclopropil-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 820,6) |  <br>420A | 1253,9 |
| 421<br>1 | Etanosulfonato de (2R)-1-(2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-14-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)- |  <br>421A | 1279,9 |

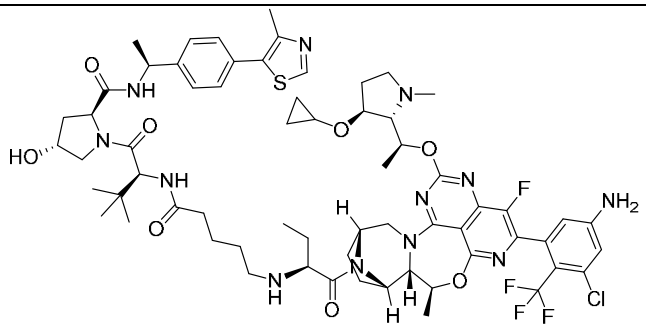
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 847,3) | | |
| 422[1] | Etanosulfonato de (2R)-1-(2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-14-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,2) |  422A | 1279,9 |

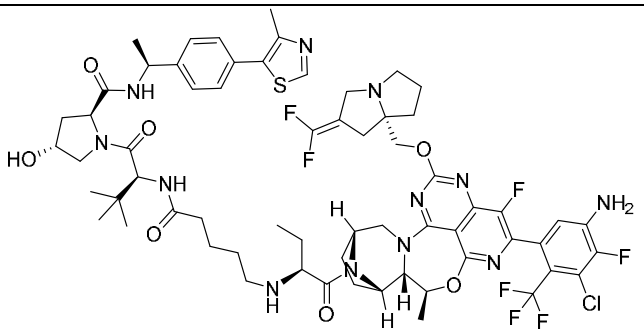
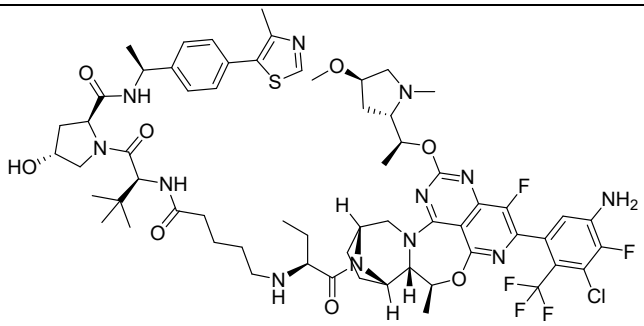
| | | | |
|---|---|---|---|
| 423<br>2 | Etanosulfonato de 2-((6aR,8S)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-5H-pirido[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 790,8) |  <br>423A | 1224,9 |
| 424<br>7 | Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  <br>424A | 1275,5 |

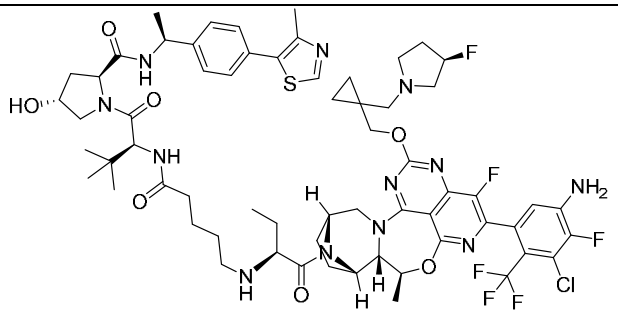
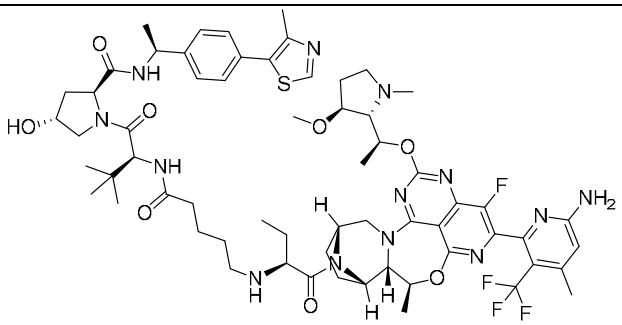
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 854,3) | | |
| 425 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)fenil)- 1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 828,5) |  425A | 1261,4 |
| 426 7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-2-metilenotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro- |  426A | 1255,5 |

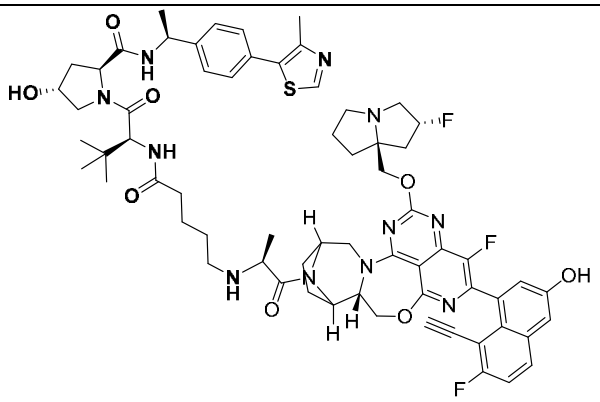
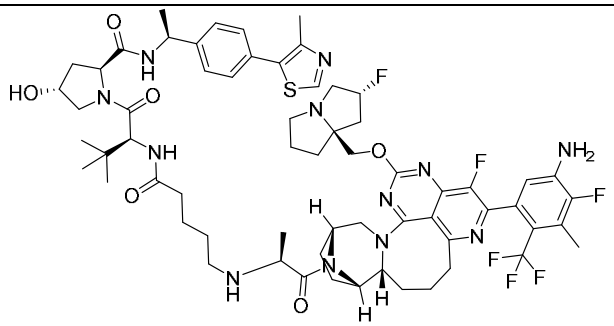
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 822,9) | | |
| 427<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 820,5) |  <br>427A | 1253,5 |

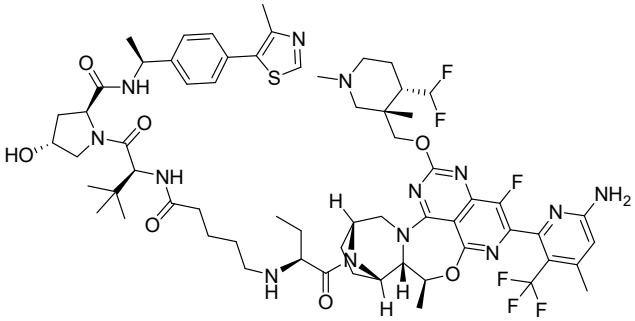
| | | | |
|---|---|---|---|
| 428[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)- 1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 872,7) |  428A | 1305,5 |
| 429[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil- |  429A | 1288,5 |

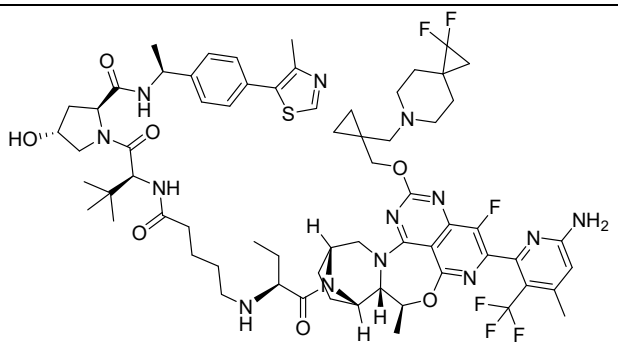
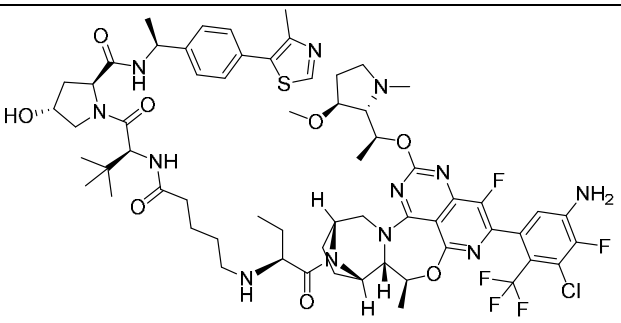
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 855,7) | | |
| 430<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((2R,3S)-3-ciclopropoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 857,6) |  <br>430A | 1289,9 |
| 431<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((S)-2- | | 1311,9 |

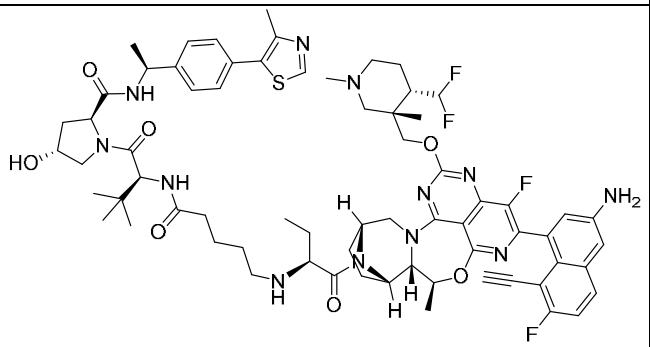
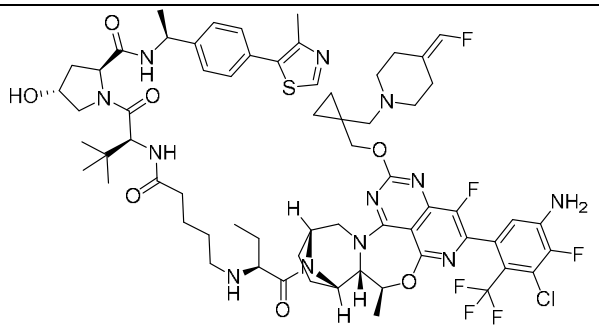
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (difluorometileno)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 878,5) |  431A | |
| 432<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((S)-1-((2S,4R)-4-metoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 848,6) |  432A | 1281,9 |

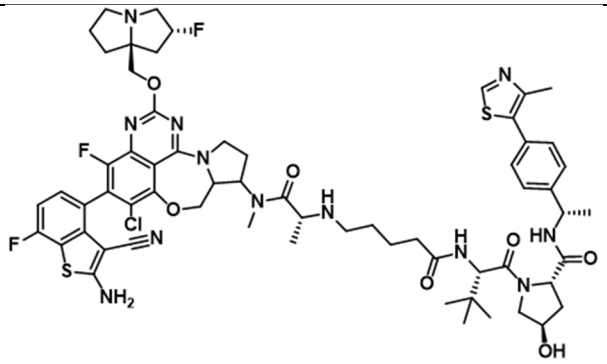
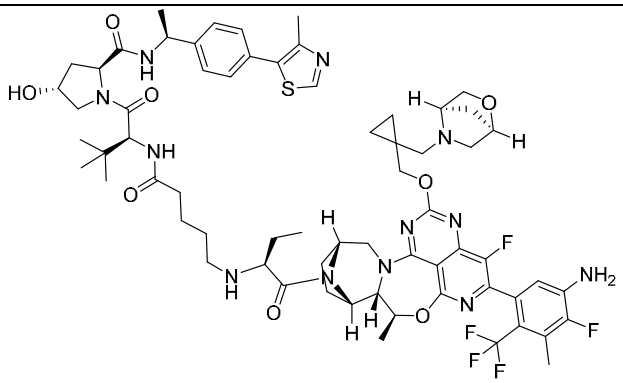
| | | | |
|---|---|---|---|
| 433[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 862,7) |  433A | 1295,9 |
| 434[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-12-((S)-1-((2R,3S)-3-metoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  434A | 1244,5 |

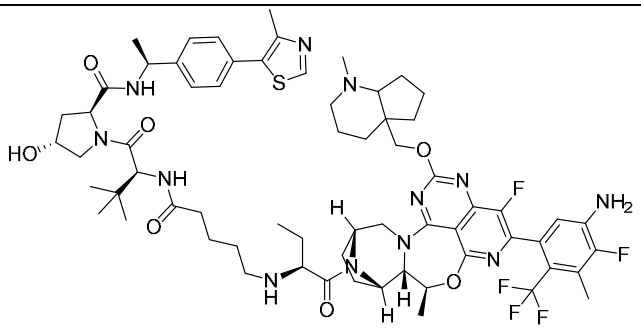
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 811,6) | | |
| 435<br>7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((6R,9S)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 793,4) |  <br>435A | 1226,4 |
| 436<br>7 | Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H- |  <br>436A | 1245,5 |

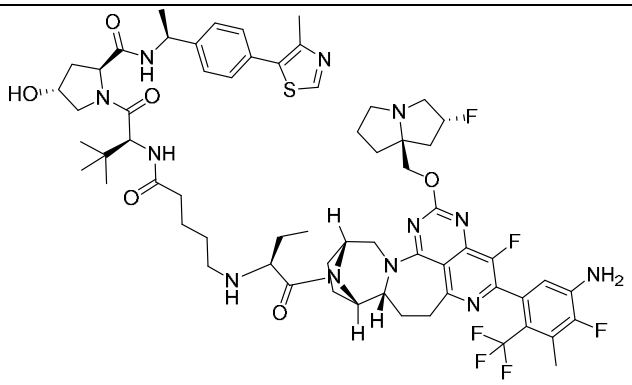
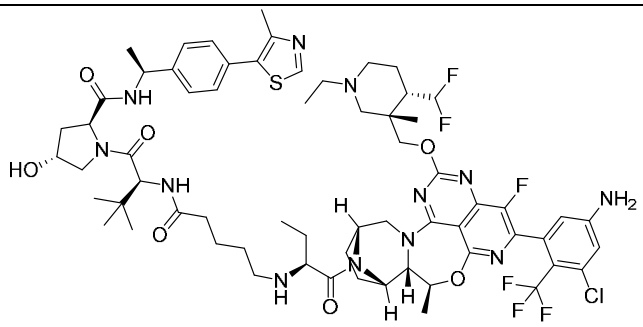
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 822,2) | | |
| 437**7** | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 845,6) |  437A | 1278,5 |

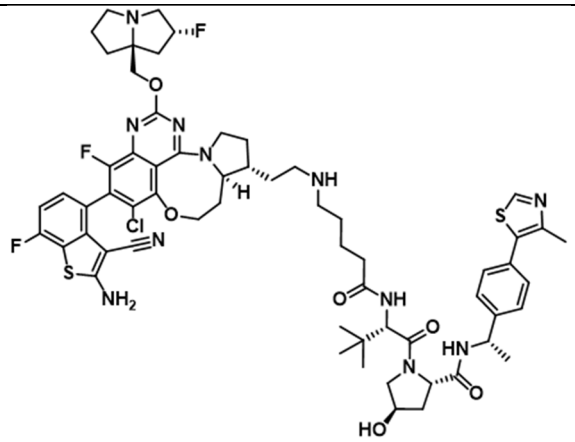
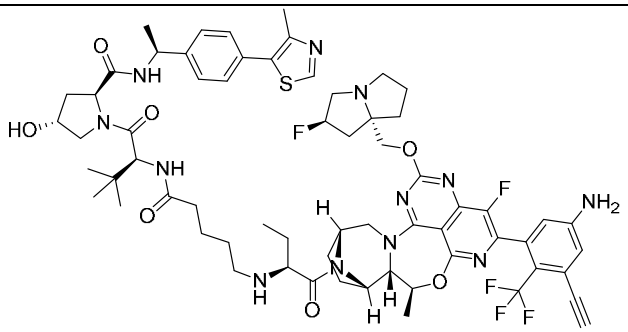
| | | | |
|---|---|---|---|
| 438[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 883,7) |  438A | 1316,5 |
| 439[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((S)-1-((2R,3S)-3-metoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  439A | 1281,9 |

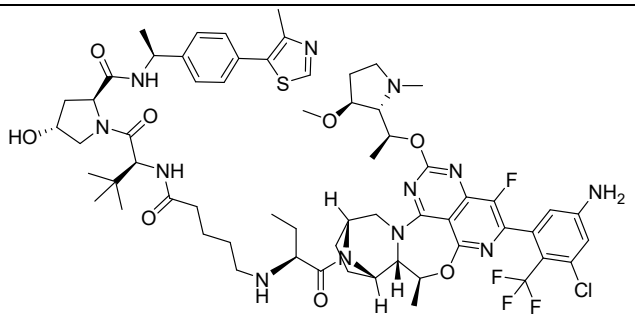
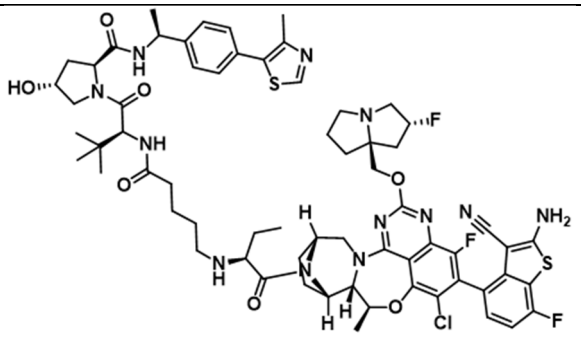
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 848,4) | | |
| 440<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 854,6) |  <br>440A | 1287,5 |
| 441<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10- |  <br>441A | 1321,9 |

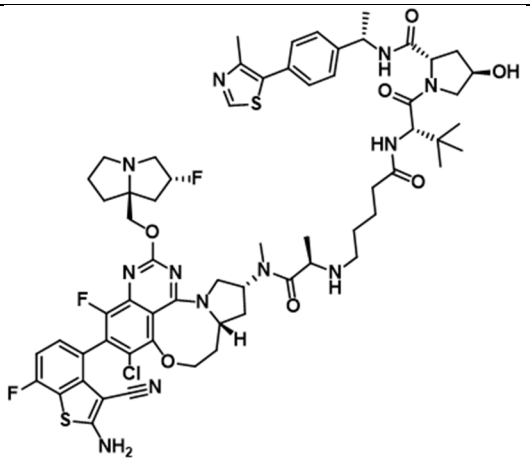
| | | | |
|---|---|---|---|
| | hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 888,8) | | |
| 442[1] | Etanosulfonato de (2S)-1-((9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 820,3) |  442A | 1253,9 |
| 443[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-2-(5-amino-4-fluoro-3- |  | 1285,5 |

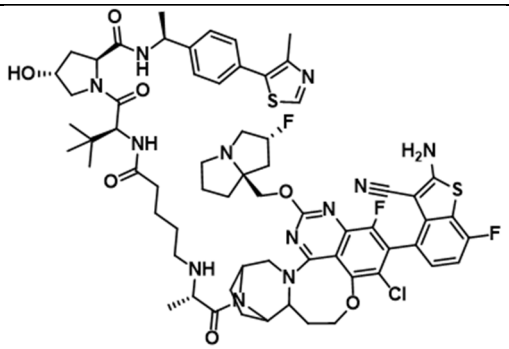
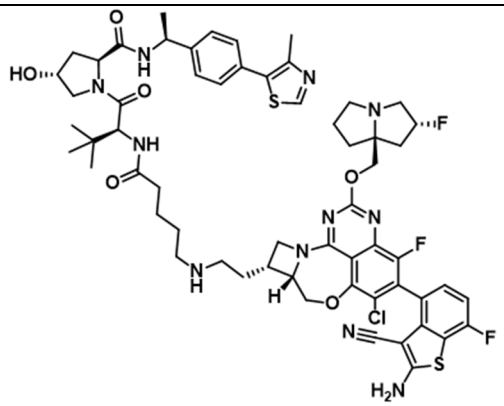
| | | | |
|---|---|---|---|
| | metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 852,6) | 443A | |
| 444 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)- 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 838,3) |  444A | 1271,5 |

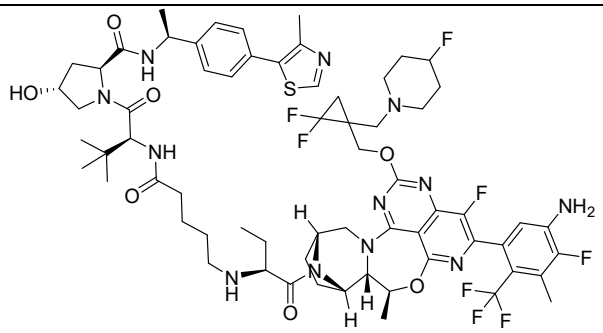
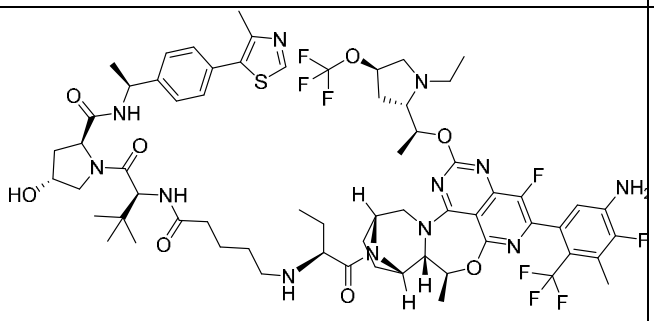
| | | | |
|---|---|---|---|
| 445[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5aR,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 812,3) |  445A | 1245,5 |
| 446[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1-etil-3-metilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  446A | 1311,9 |

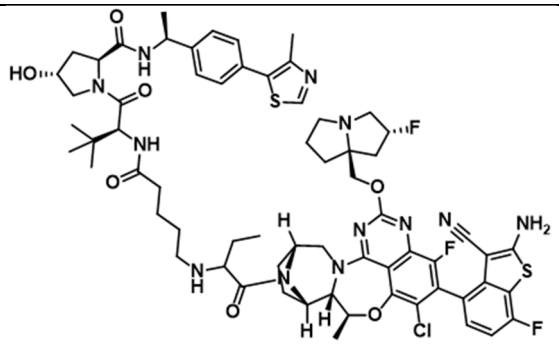
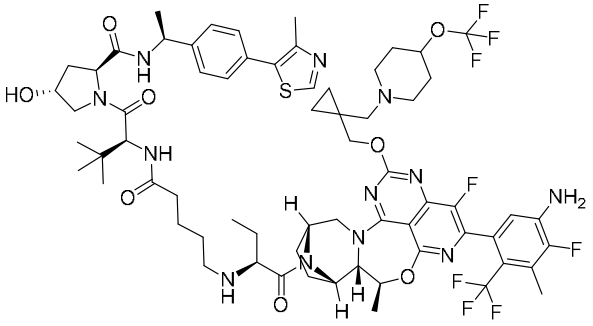
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 699,4) | | |
| 447<br>2 | Etanosulfonato de 2-((1R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 776,8) |  <br>447A | 1210,9 |
| 448<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-etinil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa- |  <br>448A | 1253,5 |

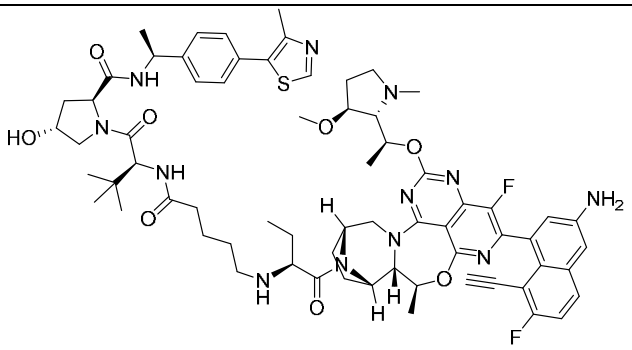
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 820,5) | | |
| 449<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((S)-1-((2R,3S)-3-metoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 830,7) |  <br>449A | 1263,9 |
| 450<br>3 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2- |  <br>450A | 1294 |

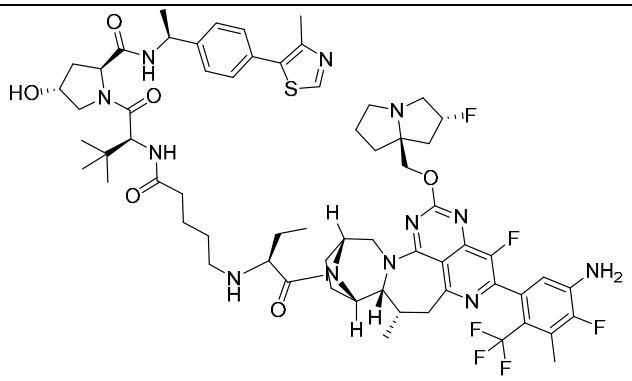
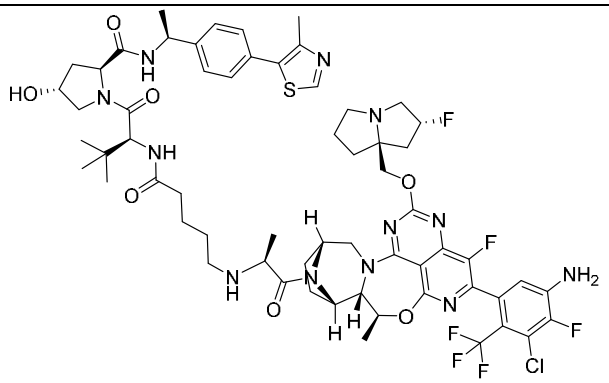
| | | | |
|---|---|---|---|
| | fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 860,3) | | |
| 451[2] | Etanosulfonato de (2S)-1-(((2R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 834,3) |  451A | 1267,9 |

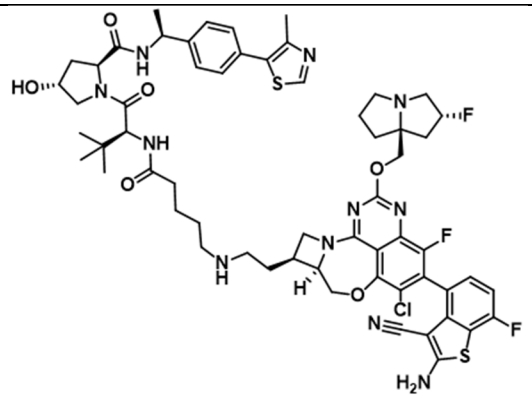
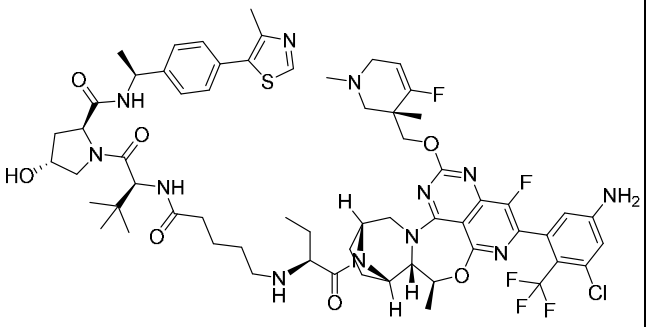
| | | | |
|---|---|---|---|
| 452[3] | Etanosulfonato de (2R)-1-(2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-14-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,5) |  452A | 1279,9 |
| 453[2] | Etanosulfonato de 2-((1R,11aS)-8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,11,11a-tetrahidroazeto[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etilo |  453A | 1182,8 |

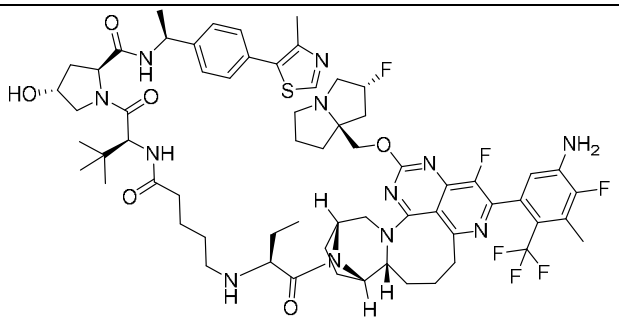
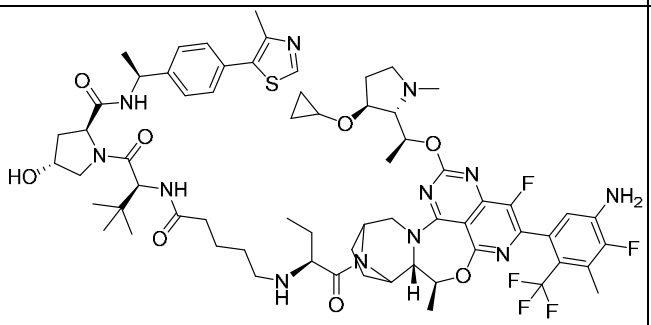
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ([M+H]$^+$= 748,9) | | |
| 454<br>6 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((2,2-difluoro-1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 892,6) |  <br>454A | 1325,5 |
| 455<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((2S,4R)-1-etil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14- |  <br>455A | 1329,5 |

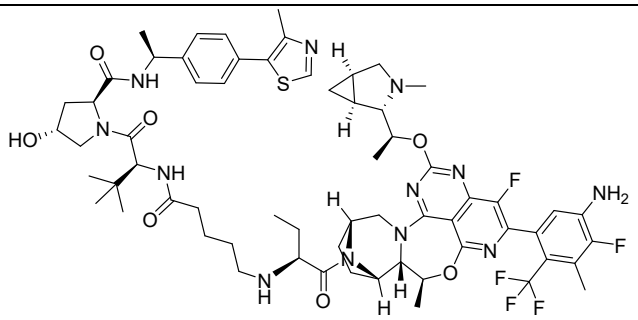
| | | | |
|---|---|---|---|
| | pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 896,6) | | |
| 456.1 | Dimetilsulfamato de 1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 875,3) |  456A | 1294 |
| 457.7 | Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-((4- |  | 1355,5 |

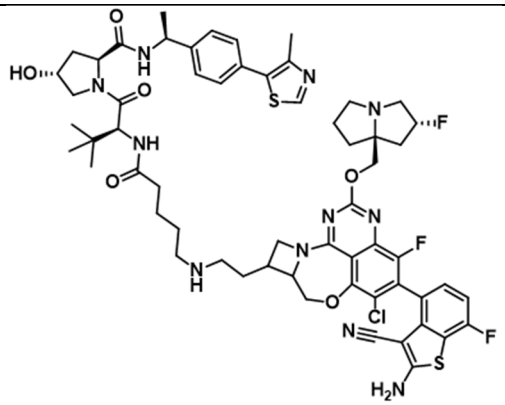
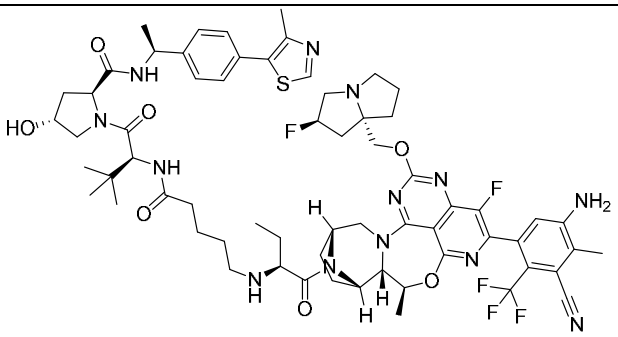
| | | | |
|---|---|---|---|
| | (trifluorometoxi)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 934,8) | 457A | |
| 457 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-((S)-1-((2R,3S)-3-metoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 820,6) |  458A | 1253,5 |

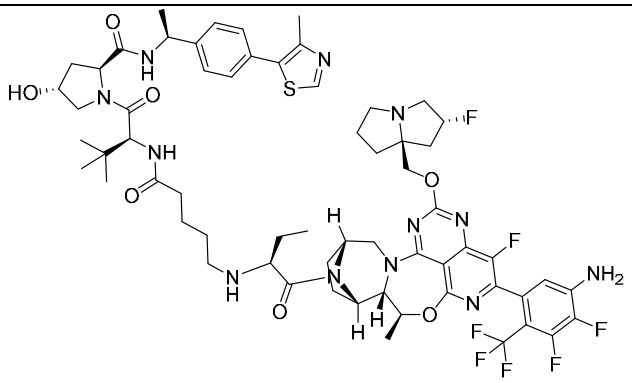
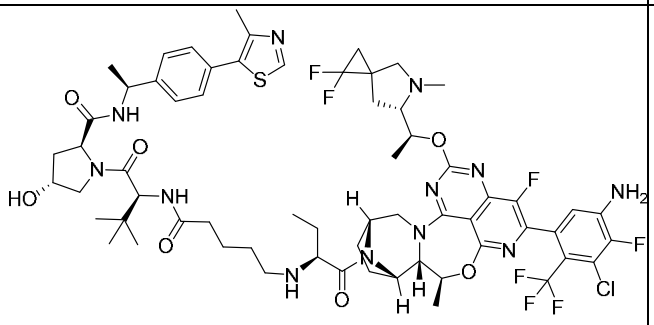
| | | | |
|---|---|---|---|
| 459[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S*,5aR,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 826,3) |  459A | 1259,5 |
| 460[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  460A | 1267,8 |

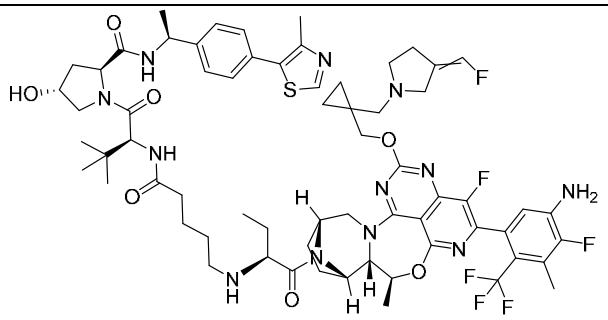
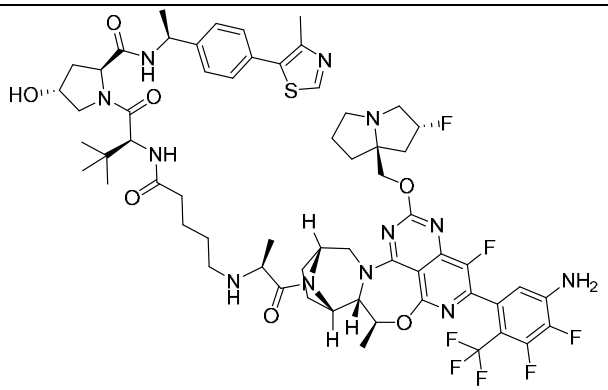
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 835) | | |
| 461<br>6 | Etanosulfonato de 2-((1S,11aR)-8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,11,11a-tetrahidroazeto[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 749) |  <br>461A | 1182,8 |
| 462<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((S)-4-fluoro-1,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14- |  <br>462A | 1263,9 |

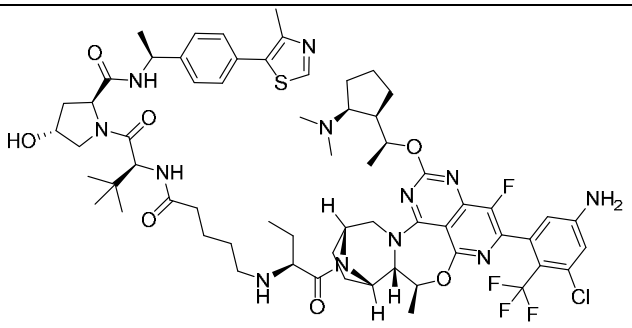
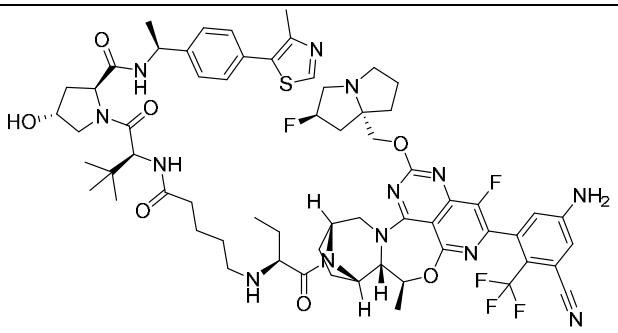
| | | | |
|---|---|---|---|
| | pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 830,4) | | |
| 463[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclo octa[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 826,2) |  463A | 1259,5 |
| 464[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((2R,3S)-3-ciclopropoxi- |  | 1287,5 |

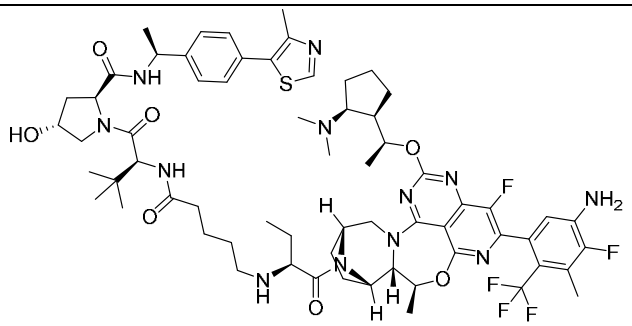
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 854,5) | 464A | |
| 465<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 810,6) |  <br>465A | 1243,5 |

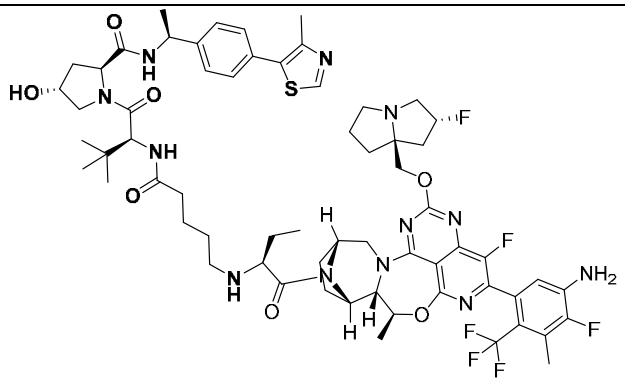
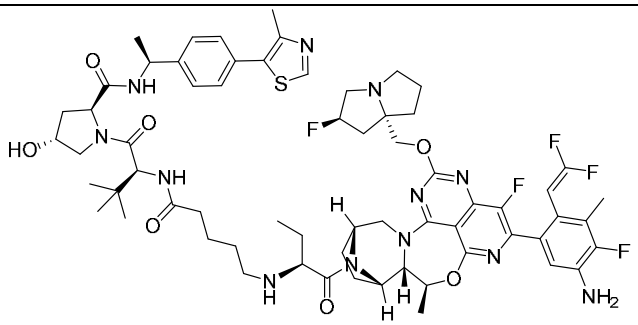
| | | | |
|---|---|---|---|
| 466<br>2 | Etanosulfonato de 2-(8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,11,11a-tetrahidroazeto[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 748,9) |  <br>466A | 1182,8 |
| 467<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-ciano-4-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 835,5) |  <br>467A | 1268,5 |

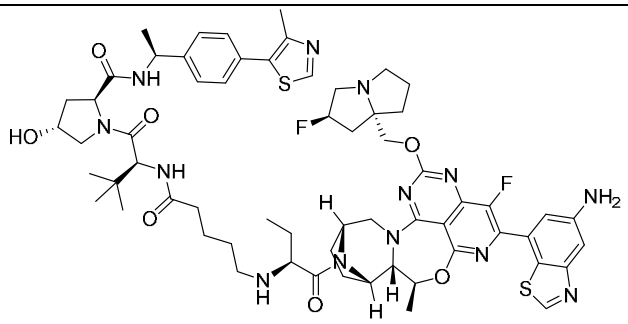
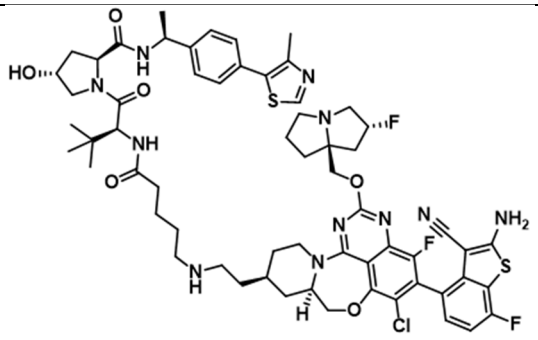
| | | | |
|---|---|---|---|
| 468[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 832,5) |  468A | 1265,4 |
| 469[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1S)-1-((6S)-1,1-difluoro-5-metil-5-azaspiro[2.4]heptan-6-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[ |  469A | 1313,9 |

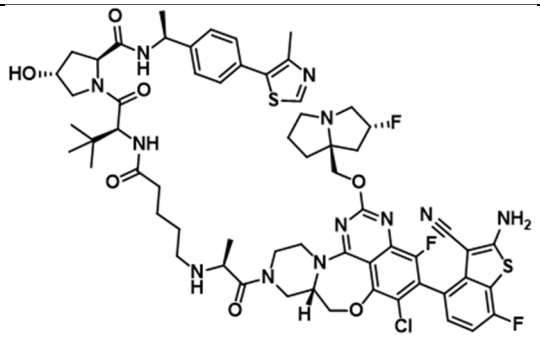
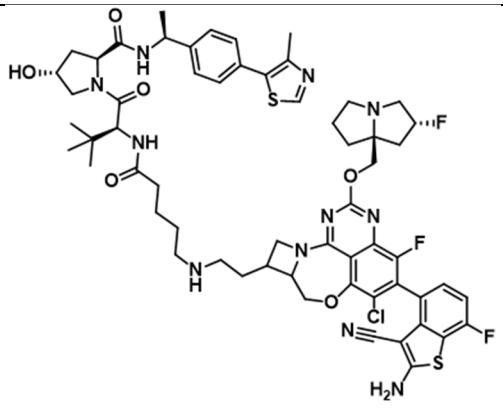
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 880,4) | | |
| 470<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((3-(fluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 854,6) |  <br>470A | 1287,5 |
| 471<br>7 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10- |  <br>471A | 1251,4 |

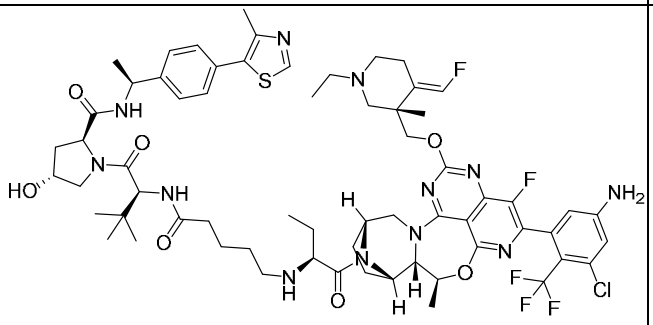
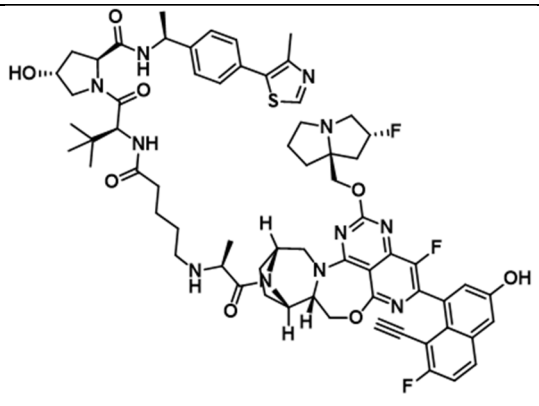
| | | | |
|---|---|---|---|
| | hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 818,5) | | |
| 472<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((1R,2S)-2-(dimetilamino)ciclopentil)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 828,3) |  <br>472A | 1261,9 |
| 473<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-ciano-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2- |  | 1254,4 |

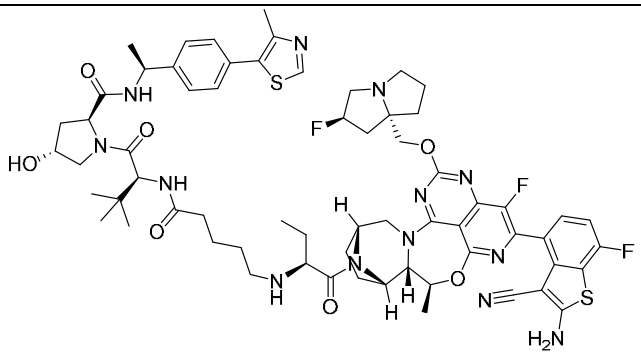
| | | | |
|---|---|---|---|
| | fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 821,5) | 473A | |
| 474<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((1R,2S)-2-(dimetilamino)ciclopentil)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 826,3) |  <br>474A | 1259,5 |

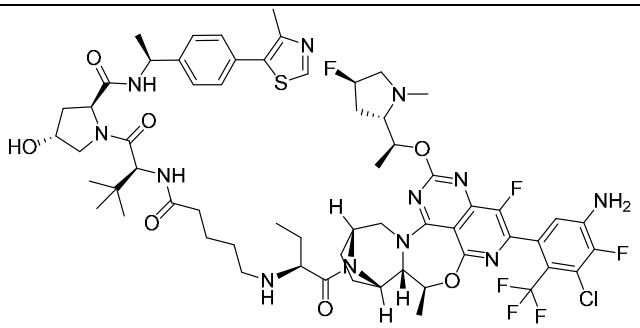
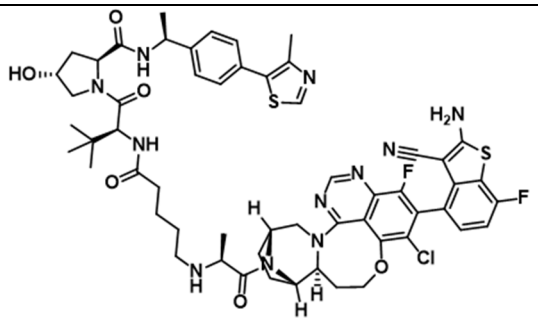
| | | | |
|---|---|---|---|
| 475[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 828,1) |  475A | 1261,4 |
| 476[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-2-(2,2-difluorovinyl)-4-fluoro-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  476A | 1255,5 |

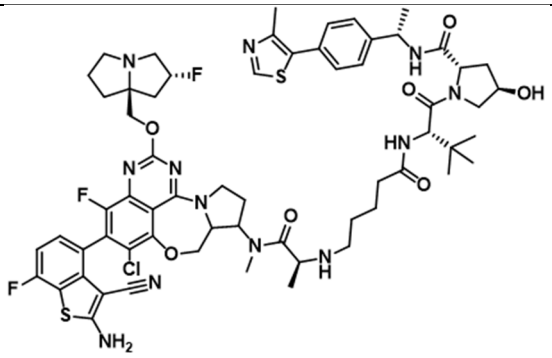
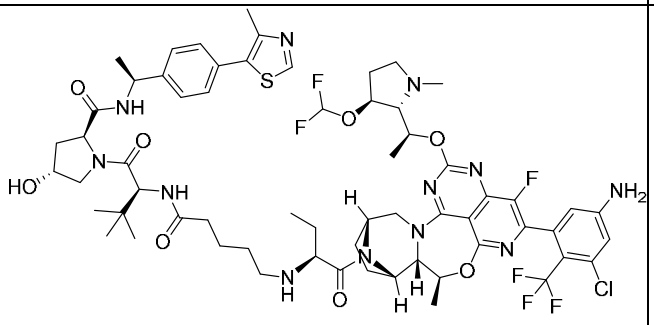
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 713,6) | | |
| 477 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 785) |  477A | 1218,5 |
| 478 | Etanosulfonato de 2-((5aR,7S)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9- |  478A | 1210,9 |

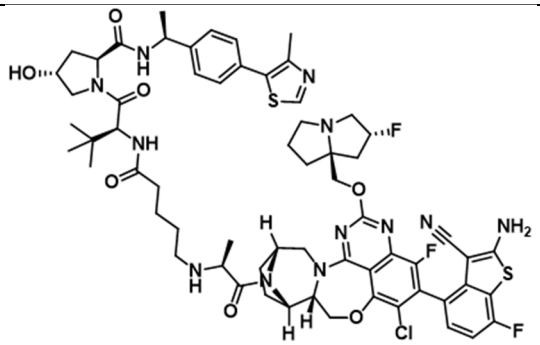
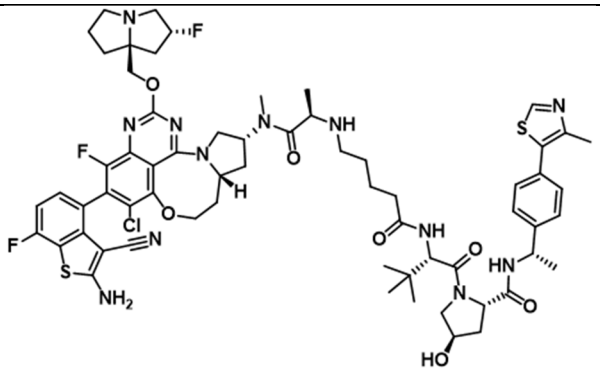
| | | | |
|---|---|---|---|
| | hexahidropirido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-7-il)etilo ([M+H]$^+$= 778,5) | | |
| 479<br>4 | Etanosulfonato de (2R)-1-((13aS)-10-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-3,4,13,13a-tetrahidropirazino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2(1H)-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 805,9) |  <br>479A | 1239,9 |
| 480<br>2 | Etanosulfonato de 2-(8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,11,11a- |  <br>480A | 1182,8 |

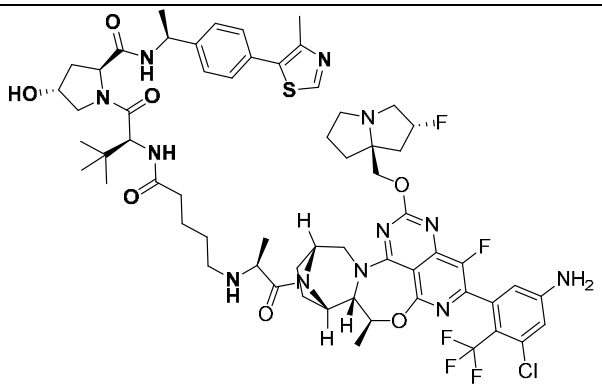
| | | | |
|---|---|---|---|
| | tetrahidroazeto[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 748,9) | | |
| 481<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((S,E)-1-etil-4-(fluorometileno)-3-metilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 858,6) |  <br>481A | 1291,9 |
| 482<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)- |  | 1226,4 |

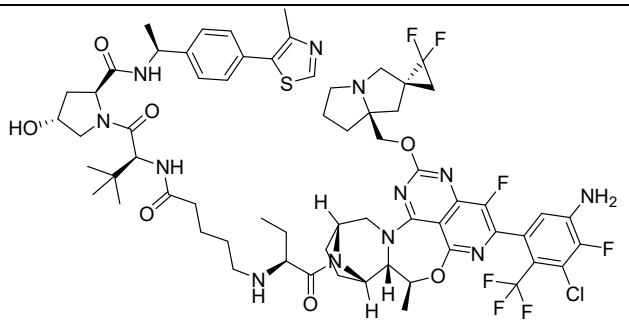
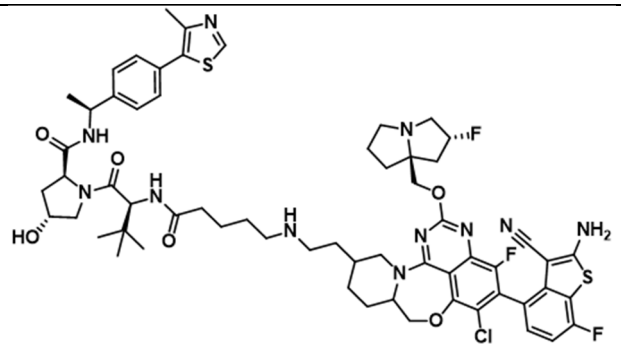
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 793,4) | 482A | |
| 483<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 884,1) |  <br>483A | 1260,5 |

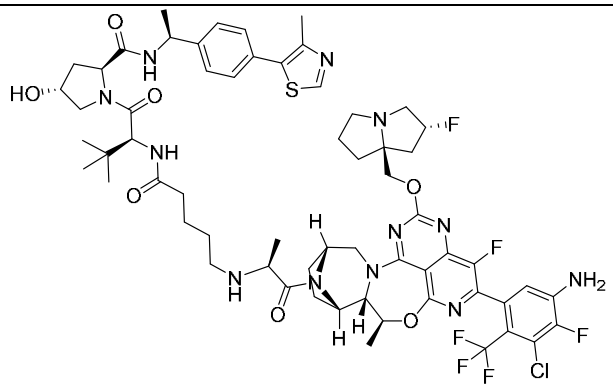
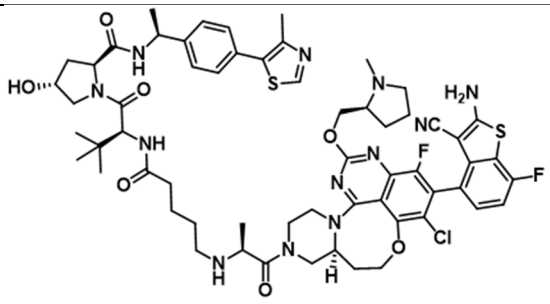
| | | | |
|---|---|---|---|
| 484[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((S)-1-((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 836,3) |  484A | 1269,9 |
| 485[2] | Etanosulfonato de (2R)-1-((6aS,7S,10R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-7,10-epiminoazepino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-16-il)-1-oxopropan-2-ilo |  485A | 1122,8 |

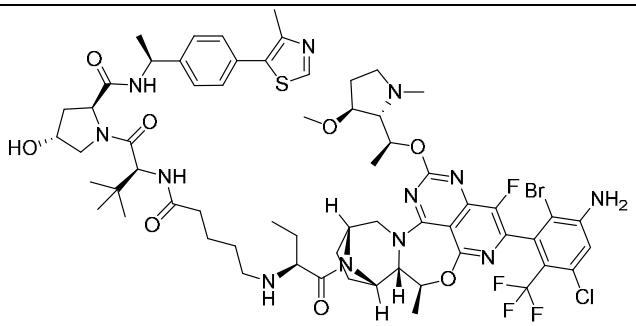
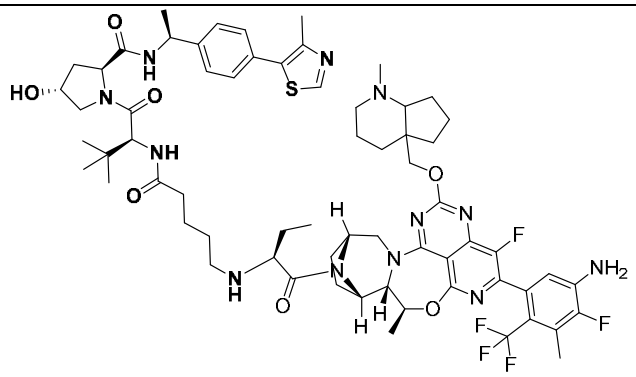
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ([M+H]$^+$= 689,3) | | |
| 486[1] | Etanosulfonato de (2R)-1-((9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2,3,12,12a-tetrahidro-1H-pirrolo[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-1-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 820,3) |  486A | 1253,9 |
| 487[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((2R,3S)-3-(difluorometoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9- |  487A | 1299,9 |

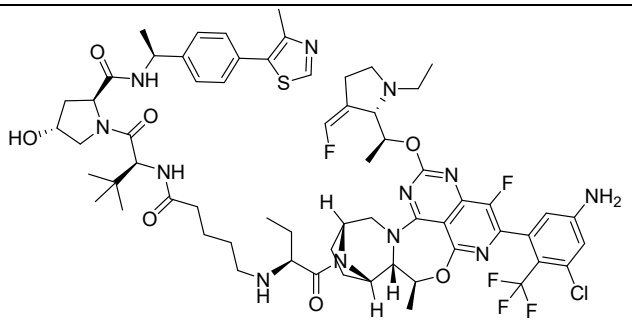
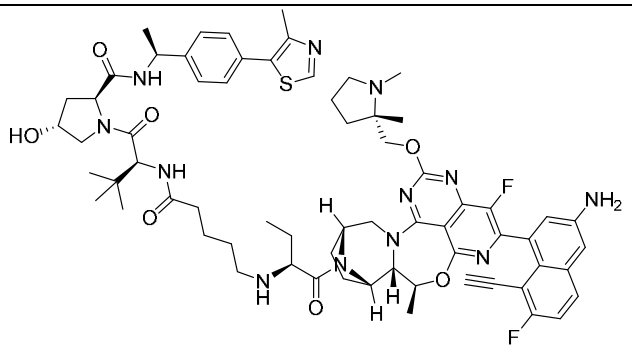
| | | | |
|---|---|---|---|
| | metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 866,4) | | |
| 488<br>7 | Metilsulfamato de (2R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 833,3) |  <br>488A | 1265,9 |
| 489<br>6 | Etanosulfonato de (2S)-1-(((2R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2- |  | 1267,9 |

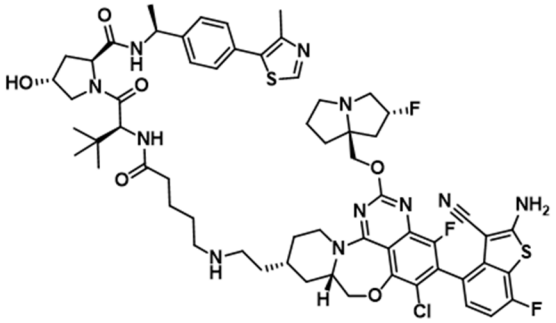
| | | | |
|---|---|---|---|
| | fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 834,3) | 489A | |
| 490<br>7 | Ciclopropanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 828,1) |  <br>490A | 1249,8 |

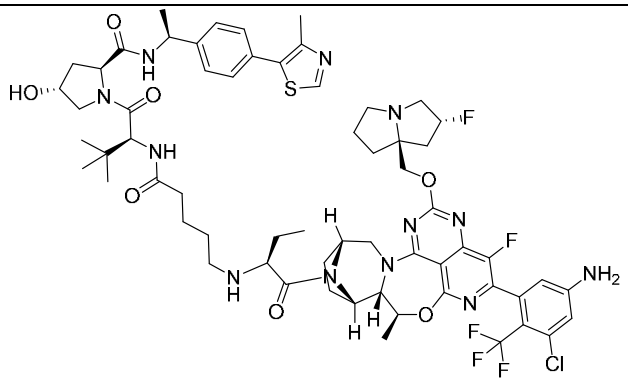
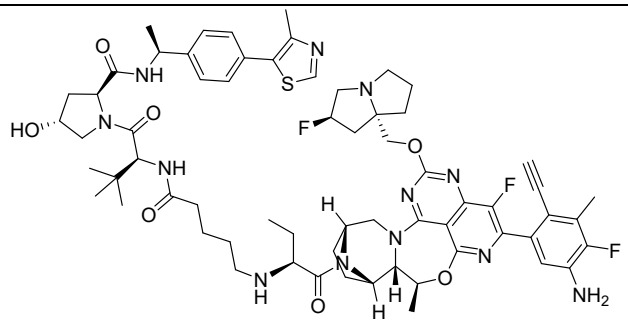
| | | | |
|---|---|---|---|
| 491[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 892,5) |  491A | 1325,9 |
| 492[1] | Etanosulfonato de 2-(2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropirido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7- |  492A | 1210,9 |

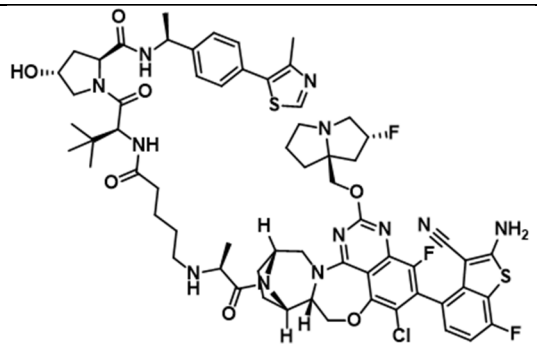
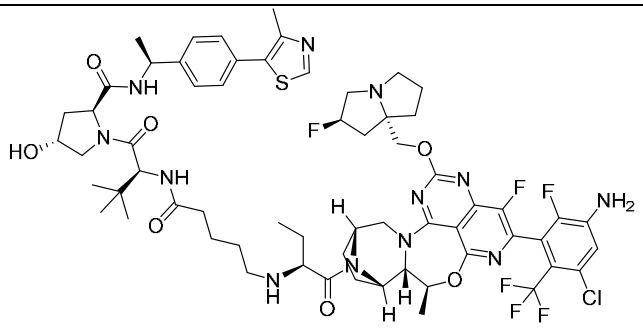
| | | | |
|---|---|---|---|
| | de]quinazolin-8-il)etilo ([M+H]$^+$= 777) | | |
| 4937 | Ciclopropanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 846,1) |  493A | 1267,8 |
| 4943 | Etanosulfonato de (2R)-1-((14aS)-10-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazo |  494A | 1209,9 |

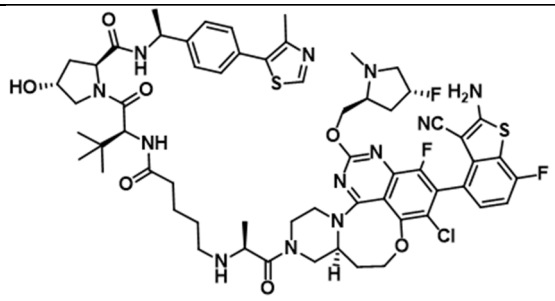
| | | | |
|---|---|---|---|
| | cino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 776,2) | | |
| 495[1] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-2-bromo-5-cloro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((S)-1-((2R,3S)-3-metoxi-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 910,5) |  495A | 1342,8 |
| 496[1] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)- 5a,6,7,8,9,10- |  496A | 1271,5 |

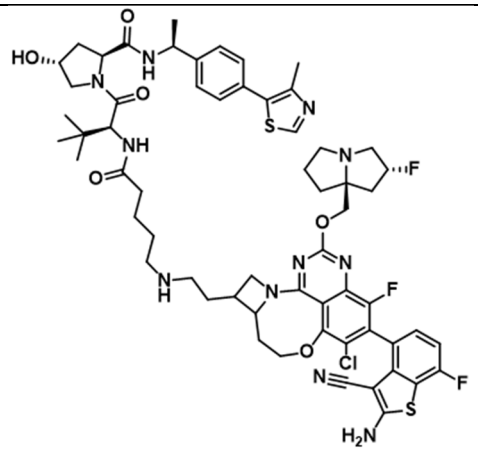
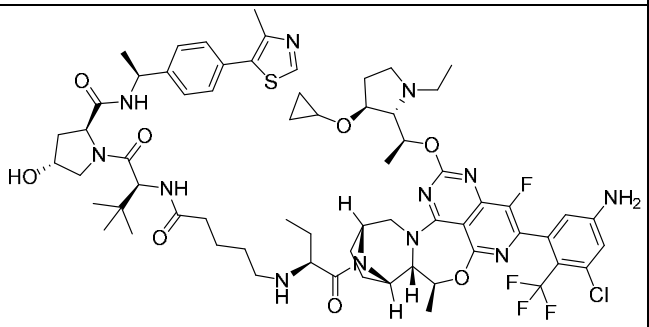
| | | | |
|---|---|---|---|
| | hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 838,3) | | |
| 497<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((S,Z)-1-etil-3-(fluorometileno)pirrolidin-2-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 844,5) |  <br>497A | 1277,9 |
| 498<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((S)-1,2-dimetilpirrolidin-2- |  | 1223,5 |

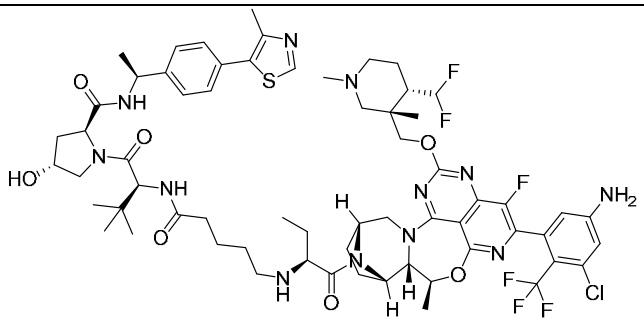
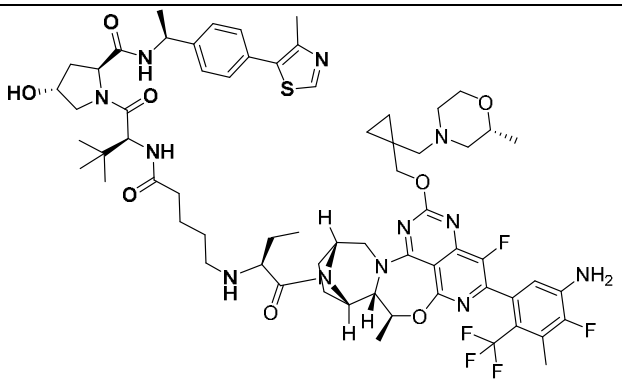
| | | | |
|---|---|---|---|
| | il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 790,7) | 498A | |
| 4992 | Etanosulfonato de 2-((5aS,7R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,5a,6,7,8,9-hexahidropirido[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-7-il)etilo ([M+H]$^+$= 776,8) |  499A | 1210,9 |

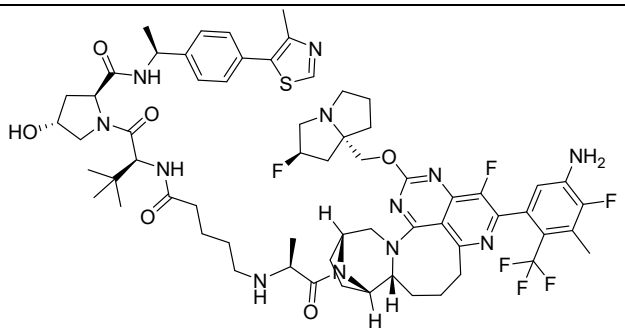
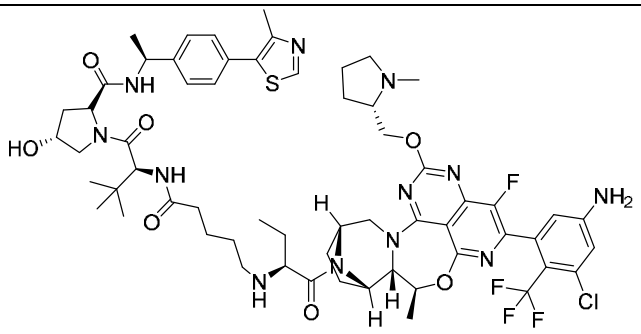
| | | | |
|---|---|---|---|
| 500[7] | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 830,5) |  500A | 1263,9 |
| 501[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-2-etinil-4-fluoro-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  501A | 1217,5 |

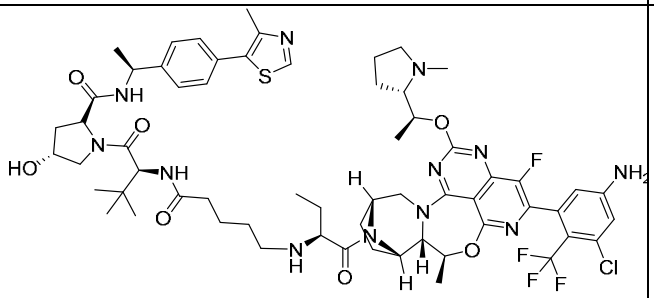
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 784,5) | | |
| 5025 | Dimetilsulfamato de (2R)-1-((5aS,6S,9R)-2-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 847,4) |  502A | 1265,9 |
| 5037 | Etanosulfonato de (2R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)- |  503A | 1281,9 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 848,5) | | |
| 5043 | Etanosulfonato de (2R)-1-((14aS)-10-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 794,3) |  504A | 1227,9 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 505<br>2 | Etanosulfonato de 2-(8-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-9-cloro-7-fluoro-5-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,11,12,12a-tetrahidro-2H-azeto[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-1-il)etilo ([M+H]$^+$= 762,9) |  <br>505A | 1196,9 |
| 506<br>7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((S)-1-((2R,3S)-3-ciclopropoxi-1-etilpirrolidin-2-il)etoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 870,6) |  <br>506A | 1304 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 507[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 864,5) |  507A | 1297,9 |
| 508[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((R)-2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)- 5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8- |  508A | 1287,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 854,6) | | |
| 509 | Etanosulfonato de (R)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxopropan-2-ilo ([M+H]$^+$= 811,9) |  509A | 1245,5 |
| 510 7 | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro- |  510A | 1287,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 786,3) | | |
| 511[7] | Etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo ([M+H]$^+$= 800,7) |  511A | 1245,5 |

[1]Mezcla de diestereómeros; [2]atropisómero simple no asignado ($R^{B7}$); [3]atropisómero R asignado provisionalmente ($R^{B7}$); [4]mezcla de atropisómero ($R^{B7}$); [5]atropisómero R ($R^{B7}$); [6]compuesto único con estereoquímica indeterminada; [7]compuesto único, estereoquímica absoluta. Los compuestos de la Tabla 1 se representan con enlaces de cuña planos, en cuña y/o discontinuos. Se entiende que los compuestos representados en la Tabla 1 abarcan todos los posibles estereoisómeros, que incluyen atropisómeros, de los compuestos de la Tabla 1. En algunos casos, se ha determinado la estereoquímica relativa en uno o más estereocentros de

un compuesto; en algunos casos, se ha determinado la estereoquímica absoluta. En algunos casos, una cantidad de compuesto único representa una mezcla de estereoisómeros, que incluyen atropisómeros. En algunos casos, una cantidad de compuesto único representa un único estereoisómero, tal como un único atropisómero. Como tal, se entiende que si dos o más números de compuestos en la Tabla 1 se proporcionan con la misma estructura representada, entonces diferentes estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de la estructura representada se representan por cada número de compuesto. Los compuestos de Fórmula (a), que corresponden a los números de compuestos proporcionados en la primera columna de la Tabla 1, se sintetizaron y se usan para preparar compuestos degradantes de Fórmula (A). Los nombres de compuestos se generaron usando ChemDraw Professional v. 20.0.0.41.

**[348]** En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción exhiben una o más características funcionales descritas en la presente. Por ejemplo, un compuesto de la presente se une a una proteína Ras, proteína KRAS de tipo silvestre o una forma mutante de esta. En algunas modalidades, un compuesto de la presente se une específicamente y también inhibe una proteína Ras, una proteína KRAS de tipo silvestre o una forma mutante de las mismas. En algunas modalidades, un compuesto de la presente inhibe selectivamente una proteína KRAS (de tipo silvestre y/o mutante de este) con respecto a otras proteínas que no son KRAS. En algunas modalidades, un compuesto de la presente inhibe selectivamente un mutante de KRAS además de un KRAS de tipo silvestre. En algunas modalidades, la IC50 de un compuesto de la presente para un mutante de KRAS (por ejemplo, que incluye G12D) es menos de aproximadamente 5 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de 250 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de 50 nM o incluso menos, como se mide en un ensayo in vitro conocido en la técnica o ejemplificado en la presente. En algunas modalidades, la IC50 de un compuesto de la presente para un KRAS de tipo silvestre, KRAS G12D, KRAS G12C, KRAS G12V, y KRAS G12S es menos de aproximadamente 5 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de 250 nM,

menos de aproximadamente 100 nM, menos de 50 nM o incluso menos, como se mide en un ensayo in vitro conocido en la técnica o ejemplificado en la presente. En algunas modalidades, un compuesto de la presente se une covalentemente a un KRAS mutante (por ejemplo, KRAS G12D y/o KRAS G12C). En algunas modalidades, un compuesto de la presente se une covalentemente a KRAS de tipo silvestre.

**[349]** En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción es capaz de reducir la salida de señalización Ras. Tal reducción puede evidenciarse por uno o más de los siguientes: (i) un aumento en el nivel de estado estacionario de la proteína modificada unida a GDP; (ii) una reducción en el nivel de estado estacionario de la proteína Ras unida a GTP; (iii) una reducción de AKTs473 fosforiladas, (iv) una reducción de ERKT202/y204 fosforiladas, (v) una reducción de S6S235/236 fosforiladas, (vi) una reducción del crecimiento celular de una célula tumoral que expresa una proteína mutante Ras (por ejemplo, G12S, G12C, G12D, G12V, G13C y/o G13D), (vii) una reducción en la interacción de Ras con una proteína de señalización de la vía Ras y (viii) una reducción en el nivel de expresión de la proteína Ras. En algunos casos, la reducción en la salida de señalización de Ras puede evidenciarse por dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o todos los (i)-(viii) anteriores.

**[350]** Un compuesto de la presente descripción puede exhibir propiedades ventajosas de solubilidad y DMPK. Las propiedades farmacológicas ajustadas expresadas en los compuestos del sujeto son de gran importancia para mejorar la eficacia y seguridad de los inhibidores de KRAS para aplicaciones clínicas terapéuticas. Además, los compuestos descritos en la presente descripción pueden exhibir una reactividad cruzada mínima a un amplio espectro de cinasas, lo que resulta en efectos secundarios no deseados reducidos por unión fuera de la diana. En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción exhibe al menos una, dos, tres o varias propiedades de seguridad y/o farmacológicas superiores salientes. Las propiedades de DMPK superiores ejemplares asociadas con un compuesto de la presente descripción pueden incluir, pero no se limitan a, estabilidad metabólica mejorada, responsabilidad de hERG

reducida, inhibición de CYP disminuida, exposición oral aumentada y unión a proteína sérica disminuida (por lo tanto, aumento del compuesto libre y disponible que circula en la sangre de un sujeto después de la administración del compuesto).

**[351]** Se entenderá que diferentes aspectos de la presente descripción se pueden apreciar individualmente, colectivamente o en combinación entre sí. Varios aspectos descritos en la presente se pueden aplicar a cualquiera de las aplicaciones particulares descritas en la presente. Las composiciones de materia, que incluyen compuestos de cualquier fórmula descrita en la sección del compuesto, de la presente descripción se pueden utilizar en la sección de método que incluyen métodos de uso y producción descritos en la presente, o viceversa.

**Métodos**

**[352]** Los compuestos, sales y solvatos descritos en la presente descripción son inhibidores de Ras capaces de inhibir una proteína Ras, tal como Ras de tipo silvestre o una proteína mutante de Ras (por ejemplo, G12S, G12C, G12D, G12V, G13C y/o G13D) de K-Ras, H-Ras o N-Ras. Los compuestos descritos en la presente descripción, que incluyen sales o solvatos farmacéuticamente aceptable de estos, tienen una amplia gama de aplicaciones en terapias, diagnósticos y otras investigaciones biomédicas.

**[353]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para evitar que ocurra el cáncer, o evitar la reaparición del cáncer, en un sujeto que lo necesita, que comprende

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente en donde el sujeto está predispuesto al cáncer.

**[354]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer que comprende Ras de tipo silvestre amplificado o un mutante de Ras (por ejemplo, G12S, G12C, G12D, G12V, G13C, y/o G13D) en un sujeto, que comprende inhibir Ras de tipo salvaje amplificada o la proteína mutante Ras de dicho sujeto mediante la administración a dicho sujeto de un compuesto, en donde el compuesto se caracteriza porque al entrar en contacto con la proteína Ras, la actividad o función de la proteína Ras se inhibe (por ejemplo, parcialmente inhibido o completamente inhibido), de manera que dicha proteína Ras inhibida exhibe una salida de señalización Ras reducida (por ejemplo, en comparación con una proteína Ras correspondiente no contactada por el compuesto).

**[355]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer que comprende la proteína Ras mutante G12D en un sujeto, que comprende inhibir al proteína Ras mutante G12D de dicho sujeto mediante la administración a dicho sujeto de un compuesto, en donde el compuesto se caracteriza porque al entrar en contacto con la proteína Ras, la actividad y/o expresión de la proteína Ras se reduce (por ejemplo, parcialmente o completamente reducida), de manera que dicha proteína Ras inhibida exhibe una salida de señalización Ras reducida (por ejemplo, en comparación con una proteína Ras correspondiente no contactada por el compuesto).

**[356]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad y/o la expresión de una proteína Ras (por ejemplo, K-Ras, K-Ras mutantes que incluyen, pero no se limitan a, K-Ras G12C y K-Ras G12D), que comprende poner en contacto una proteína Ras con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7),

(A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, inhibiendo así la actividad y/o expresión de la proteína Ras.

**[357]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento celular, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, a una célula que expresa un Ras (por ejemplo, Proteína K-Ras), inhibiendo así el crecimiento de dichas células. En algunas modalidades, las células expresan un K-Ras mutante tal como K-Ras G12D. En algunas modalidades, el método de la presente comprende administrar un agente adicional a dicha célula.

**[358]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad mediada al menos en parte por una proteína Ras, tal como K-Ras o un mutante de este, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la proteína Ras es K-Ras G12D. En algunas modalidades, la enfermedad es un cáncer, tal como un tumor sólido o un cáncer hematológico. En algunas modalidades, el método comprende además administrar un agente adicional al sujeto, tal como un inhibidor de

SHP2, un inhibidor de SOS, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de BRAF o una combinación de estos.

**[359]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad y/o la expresión de una proteína Ras, tal como K-Ras o un mutante de este, que comprende poner en contacto la proteína Ras con un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6))exhibe una IC50 contra la proteína Ras de menos de 10 μM, tal como menos de 5 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 500 pM, 50 pM, 10 pM o menos. En algunas modalidades, la proteína Ras es K-Ras G12D.

**[360]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer mediado por Ras en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un inhibidor de SHP2, un inhibidor de SOS, un inhibidor del EGFR, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de CDK4/6, o un inhibidor de BRAF y una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades,

el cáncer es un tumor sólido. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer hematológico.

**[361]** Al practicar cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción, la diana Ras a la que se une un compuesto sujeto, ya sea covalente o reversiblemente, puede ser un mutante Ras (por ejemplo, K-Ras G12C o K-Ras G12D). En algunas modalidades, los métodos para tratar el cáncer se pueden aplicar para tratar un tumor sólido o un cáncer hematológico. En algunas modalidades, el cáncer que se está tratando puede ser, pero no se limita a, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de colon, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, varios cánceres de pulmón que incluyen carcinoma de células no pequeñas del pulmón, cáncer del intestino delgado, cáncer del esófago, melanoma, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, tumores sólidos de la infancia, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del CNS, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, combinaciones de los cánceres y lesiones metastásicas de los cánceres. En algunas modalidades es un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es un cáncer hematológico. En algunas modalidades se trata un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el cáncer es un cáncer hematológico seleccionado de uno o más de leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemias agudas, leucemia linfoide aguda (ALL), leucemia linfoide aguda de células B (B-ALL), leucemia linfoide aguda de células T (T-ALL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia prolinfocítica de células B, neoplasia de células dendríticas plasmacitoides blásticas, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, linfoma de células pequeñas o células grandes, condiciones linfoproliferativas malignas, linfoma de MALT, linfoma de células del manto, linfoma de zonas marginales, mieloma múltiple, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma plasmablástico, neoplasma de células dendríticas plasmacitoides, macroglobulinemia de Walden y pre leucemia. En algunas modalidades es un método para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es uno o más cánceres seleccionados del grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL) y/o leucemia linfoblástica aguda (ALL).

**[362]** Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en la presente se puede administrar solo o en combinación o en conjunto con otra terapia u otro agente. Por "combinación" se entiende que incluye (a) formular una composición de la presente que contiene un compuesto de la presente conjuntamente con otro agente, o (b) usar la composición de la presente separada del otro agente como un régimen de tratamiento general. Por “conjunción” se entiende que la otra terapia o agente se administra de forma simultánea, concurrente o secuencial con una composición de la presente que comprende un compuesto descrito en la presente, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración conjuntiva proporciona un efecto terapéutico.En algunas modalidades, un método de tratamiento sujeto se combina con cirugía,

terapia celular, quimioterapia, radiación y/o agentes inmunosupresores. Además, las composiciones de la presente descripción se pueden combinar con otros agentes terapéuticos, tal como otros agentes contra el cáncer, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores, inmunoestimulantes y combinaciones de estos. En una modalidad, un método de tratamiento del sujeto se combina con un agente quimioterapéutico.

**[363]** Los agentes quimioterapéuticos de ejemplo incluyen una antraciclina (por ejemplo, doxorrubicina (por ejemplo, doxorrubicina liposomal)), un alcaloide de vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), un agente alquilante (por ejemplo, ciclofosfamida, decarbazina, melfalán, ifosfamida, temozolomida), un anticuerpo de célula inmunitaria, un antimetabolito (que incluye, por ejemplo, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa (por ejemplo, fludarabina)), un agonista de proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides de TNFR (GITR), un inhibidor de proteasoma, un inmunomodulador tal como talidomida o un derivado de talidomida. Los agentes quimioterapéuticos adicionales contemplados para usarse en combinación incluyen busulfán (Myleran®), inyección de busulfán (Busulfex®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U®), inyección de liposoma de citarabina (DepoCyt®), clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidine®), inyección de liposoma de citrato de daunorrubicina (DaunoXome®), dexametasona, clorhidrato de doxorrubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), hidroxiurea (Hydrea®), Idarrubicina (Idamycin®), mitoxantrona (Novantrone®), Gemtuzumab Ozogamicina (Mylotarg®), anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), inyección de busanulfán (Busex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina carboplatina, (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomicina D, Cosmegan), dexametasona,

docetaxel (Taxotere®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodesoxicitidina), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalán (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, polifeospran 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenósido (Vumon®), 6-tioguina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®) y vinorelbina (Navelbine®).

**[364]** Los agentes contra el cáncer de particular interés para combinaciones con un compuesto de la presente descripción incluyen: antraciclinas; agentes alquilantes; antimetabolitos; fármacos que inhiben la fosfatasa calcineurina dependiente de calcio o la p70S6 cinasa FK506 o que inhiben la p70S6 cinasa; inhibidores de mTOR; inmunomoduladores; antraciclinas; alcaloides de vinca; inhibidores del proteosoma; agonistas de GITR; inhibidores de proteína tirosina-fosfatasa; un inhibidor de CDK4 cinasa; un inhibidor de BTK; un inhibidor de MKN cinasa; un inhibidor de DGK cinasa; o un virus oncolítico.

**[365]** Los antimetabolitos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa: metotrexato (Rheumatrex®, Trexall®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®, Fluoroplex®), floxuridina (FUDF®), citarabina (Cytosar-U®, Tarabine PFS), 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®)), 6-tioguanina (Thioguanine Tabloid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), pentostatina (Nipent®), pemetrexed (Alimta®), raltitrexed (Tomudex®), cladribina (Leustatin®), clofarabina (Clofarex®, Clolar®), azacitidina (Vidaza®), decitabina y gemcitabina (Gemzar®). Los antimetabolitos preferidos incluyen citarabina, clofarabina y fludarabina.

**[366]** Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos: mostaza de uracilo (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®,

Haemanthamine®, Nordopan®, Nitrógeno de uracilo Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), clormetina (Mustargen®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamida (Mitoxana®), melfalán (Alkeran®), Clorambucilo (Leukeran®), pipobromán (Amedel®, Vercyte®), trietilenmelamina (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietilentiofosforamina, Temozolomida (Temodar®), tiotepa (Thioplex®), busanulfil (Busvex®, Myleran®), carustina (BiCNU®), lometina (CeeNU®), estreptozocina (Zanosar®) y Dacarbazina (DTIC-Dome®). Los agentes alquilantes de ejemplo adicionales incluyen, pero no se limitan a, Oxaliplatino (Eloxatin®); Temozolomida (Temodar® y Temodal®); Dactinomicina (también conocida como actinomicina-D, Cosmegen®); Melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina y mostaza de fenilalanina, Alkeran®); Altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Carmustina (BiCNU®); Bendamustina (Treanda®); Busulfán (Busulfex® y Myleran®); Carboplatino (Paraplatin®); Lomustina (también conocida como CCNU, CeeNU®); Cisplatino (también conocido como CDDP, Platinol® y Platinol®-AQ); Clorambucilo (Leukeran®); Ciclofosfamida (Cytoxan® y Neosar®); Dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, DTIC-Dome®); Altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), Hexalen®); Ifosfamida (Ifex®); Prednumustina Procarbazina (Matulane®); Mecloretamina (también conocida como mostaza de nitrógeno, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, Mustargen®); Etreptozocina (Zanosar®); Thiotepa (también conocida como tiofosfoamida, TESPA y TSPA, Thioplex®); Ciclofosfamida (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); y Bendamustina HCl (Treanda®).

**[367]** En ciertos aspectos, las composiciones proporcionadas en la presente se pueden administrar en combinación con radioterapia, tal como radiación. La radiación de todo el cuerpo se puede administrar a 12 Gy. Una dosis de radiación puede comprender una dosis acumulativa de 12 Gy para todo el cuerpo, incluidos los tejidos sanos. Una dosis de radiación puede comprender de 5 Gy a 20 Gy. Una dosis de radiación puede ser de 5 Gy, 6 Gy, 7 Gy, 8 Gy, 9 Gy, 10 Gy, 11 Gy, 12, Gy, 13 Gy, 14 Gy, 15 Gy, 16 Gy, 17 Gy, 18 Gy, 19 Gy o hasta 20 Gy. La

radiación puede ser radiación de todo el cuerpo o radiación corporal parcial. En el caso de que la radiación sea radiación de todo el cuerpo, puede ser uniforme o no uniforme. Por ejemplo, cuando la radiación puede no ser uniforme, las regiones más estrechas de un cuerpo, tal como el cuello, pueden recibir una dosis más alta que las regiones más anchas, tal como las caderas.

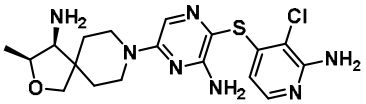
**[368]** Cuando sea deseable, se puede usar un agente inmunosupresor junto con un método de tratamiento del sujeto. Los agentes inmunosupresores de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato y FK506, anticuerpos u otros agentes inmunoablativos tal como CAMPATH, anticuerpos anti-CD3 u otras terapias de anticuerpos, citoxina, fludarabina, ciclosporina, FK506, rapamicina, ácido micofenólico, esteroides, FR901228, citocinas e irradiación, vacuna peptídica y cualquier combinación de los mismos. De acuerdo con la materia descrita en la presente, los diversos métodos descritos anteriormente pueden comprender administrar al menos un agente inmunomodulador. En ciertas modalidades, el al menos un agente inmunomodulador se selecciona del grupo que consiste en agentes inmunoestimuladores, agentes de bloqueo inmunitario de punto de control (por ejemplo, agentes de bloqueo o inhibidores de genes de punto de control inmunitario, tal como, por ejemplo, PD-1, PD-L1, CTLA-4, IDO, TIM3, LAG3, TIGIT, BTLA, VISTA, ICOS, KIR y CD39), agentes de radioterapia, agentes de quimioterapia y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes inmunoestimuladores se seleccionan del grupo que consiste en IL-12, un anticuerpo monoclonal coestimulador agonista y combinaciones de los mismos. En una modalidad, el agente inmunoestimulador es IL-12. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal coestimulador agonista se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-4-lBB, un anticuerpo anti-OX40, un anticuerpo anti-ICOS y combinaciones de estos. En una modalidad, el anticuerpo monoclonal coestimulador agonista es un anticuerpo anti-4-I BB. En algunas modalidades, los agentes inmunobloqueantes del punto de control se seleccionan del grupo que consiste en anticuerpos anti-PD-L1, anticuerpos anti-CTLA-4, anticuerpos anti-PD-1, anticuerpos anti-LAG3, anticuerpos anti-B7-H3, anticuerpos anti-TIM3 y combinaciones de

estos. En una modalidad, el agente de bloqueo inmunitario de punto de control es un anticuerpo anti-PD-LI. En algunos casos, un compuesto de la presente descripción se puede administrar a un sujeto junto con (por ejemplo, antes, simultáneamente o seguido de) trasplante de médula ósea, terapia ablativa de células T usando agentes de quimioterapia tal como, fludarabina, radioterapia de haz externo (XRT), ciclofosfamida o anticuerpos tal como OKT3 o CAMPATH. En algunos casos, las células expandidas se pueden administrar antes o seguida la cirugía. De manera alternativa, las composiciones que comprenden un compuesto descrito en la presente se pueden administrar con inmunoestimulantes. Los inmunoestimulantes pueden ser vacunas, agentes estimuladores de colonias, interferones, interleucinas, virus, antígenos, agentes coestimuladores, agentes de inmunogenicidad, inmunomoduladores o agentes inmunoterapéuticos. Un inmunoestimulante puede ser una citocina tal como una interleucina. Se pueden introducir una o más citocinas con las células modificadas proporcionadas en la presente. Las citocinas se pueden utilizar para estimular la función de los linfocitos T modificados (incluidos los linfocitos T citotóxicos específicos de tumores transferidos de forma adoptiva) para expandirse dentro de un microambiente tumoral. En algunos casos, la IL-2 se puede usar para facilitar la expansión de las células modificadas descritas en la presente. También se pueden emplear citocinas tal como IL-15. También se pueden utilizar otras citocinas relevantes en el campo de la inmunoterapia, tal como IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 o cualquier combinación de las mismas. Una interleucina puede ser IL-2 o aldesleucina. La aldesleucina se puede administrar en dosis bajas o altas. Un régimen de aldesleucina de dosis alta puede implicar la administración de aldesleucina por vía intravenosa cada 8 horas, según se tolere, hasta aproximadamente 14 dosis a aproximadamente 0,037 mg/kg (600.000 IU/kg). Se puede administrar un inmunoestimulante (por ejemplo, aldesleucina) dentro de las 24 horas posteriores a una administración celular. Se puede administrar un inmunoestimulante (por ejemplo, aldesleucina) como una infusión durante aproximadamente 15 minutos aproximadamente cada 8 horas durante hasta aproximadamente 4 días después de una infusión celular. Un

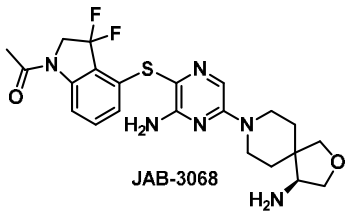
inmunoestimulante (p. ej., aldesleucina) se puede administrar a una dosis de aproximadamente 100.000 IU/kg, 200.000 IU/kg, 300.000 IU/kg, 400.000 IU/kg, 500.000 IU/kg, 600.000 IU/kg, 700.000 IU/kg, 800.000 IU/kg, 900.000 IU/kg o hasta aproximadamente 1.000.000 IU/kg. En algunos casos, la aldesleucina se puede administrar a una dosis de aproximadamente 100.000 IU/kg a 300.000 IU/kg, de 300.000 IU/kg a 500.000 IU/kg, de 500.000 IU/kg a 700.000 IU/kg, de 700.000 IU/kg a aproximadamente 1.000.000 UI/kg.

**[369]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto, sal, o solvato de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se administra en combinación o junto con uno o más agentes farmacológicamente activos seleccionados de (1) un inhibidor de MEK (por ejemplo, MEK1, MEK2) o de mutantes de estos; (2) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y/o de mutantes de estos; (3) un agente inmunoterapéutico (por ejemplo, agentes inmunobloqueantes del punto de control, como se describe en la presente descripción); (4) un taxano (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel); (5) un antimetabolitos (p. ej., antifolatos tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), análogos de ribonucleósido y desoxirribonucleósido, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina (ara C), fludarabina); (6) un inhibidor de FGFR1 y/o FGFR2 y/o FGFR3 y/o FGFR4 y/o de mutantes de estos; (7) un inhibidor de cinasa mitótica (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6); (8) un fármaco antiangiogénico (por ejemplo, un anticuerpo anti-VEGF); (9) un inhibidor de topoisomerasa; (10) un compuesto que contiene platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); (11) un inhibidor de ALK y/o de mutantes de este; (12) un inhibidor de c-MET y/o de mutantes de este; (13) un inhibidor de BCR-ABL y/o de mutantes de este; (14) un inhibidor de ErbB2 (Her2) y/o de mutantes de este; (15) un inhibidor de AXL y/o de

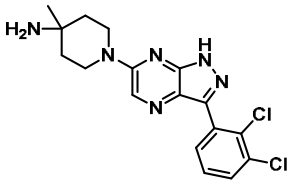
mutantes de este; (16) un inhibidor de NTRK1 y/o de mutantes de este; (17) un inhibidor de RET y/o de mutantes de este; (18) un inhibidor de A-Raf y/o B-Raf y/o C-Raf y/o de mutantes de estos; (19) un inhibidor de ERK y/o de mutantes de este; (20) un inhibidor de MDM2; (21) un inhibidor de mTOR; (22) un inhibidor de BET; (23) un inhibidor de IGF1/2 y/o de IGF1-R; (24) un inhibidor de CDK9; (25) un inhibidor de la farnesil transferasa; (26) un inhibidor de la vía SHIP, incluido el inhibidor SHIP2, así como inhibidores de SHIP1; (27) un inhibidor de la SRC; (28) un inhibidor de JAK; (29) un inhibidor de PARP, (30) un inhibidor de BTK, (31) un inhibidor de ROS1, (32) un inhibidor de Src, FLT3, HDAC, VEGFR, PDGFR, LCK, Bcr-Abl o AKT, (33) un inhibidor de KRAS G12C mutante (por ejemplo, incluyendo pero sin limitarse a AMG510, MRTX849, y cualquier inhibidor covalente que se una al residuo de cisteína 12 de KRAS, cuyas estructuras se conocen públicamente) (por ejemplo, un inhibidor de Ras G12C como se describe en US20180334454, US20190144444, US20150239900, US10246424, US20180086753, WO2018143315, WO2018206539, WO20191107519, WO2019141250, WO2019150305, US9862701, US20170197945, US20180086753, US10144724, US20190055211, US20190092767, US20180127396, US20180273523, US10280172, US20180319775, US20180273515, US20180282307, US20180282308, WO2019051291, WO2019213526, WO2019213516, WO2019217691, WO2019241157, WO2019217307, WO2020047192, WO2017087528, WO2018218070, WO2018218069, WO2018218071, WO2020027083, WO2020027084, WO2019215203, WO2019155399, WO2020035031, WO2014160200, WO2018195349, WO2018112240, WO2019204442, WO2019204449, WO2019104505, WO2016179558, WO2016176338, o patentes y solicitudes relacionadas, cada una de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad), (34) un inhibidor de SHC, (35) un inhibidor de GAB, (36) un inhibidor de GRB, (37) un inhibidor de la PI-3 cinasa, (38) un inhibidor de MARPK, (39) un inhibidor de CDK4/6, (40) un inhibidor de MAPK, o (41) un inhibidor de la vía SHP, tal como un inhibidor de SHP2 (por ejemplo, RMC-4630, ERAS-601,



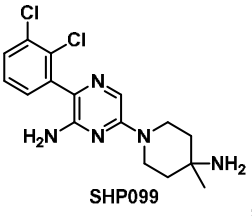

,



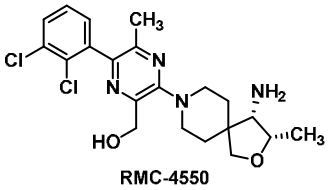

,




,

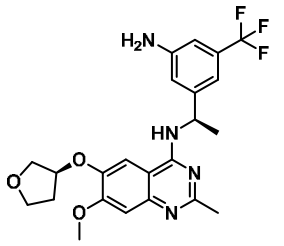



, y

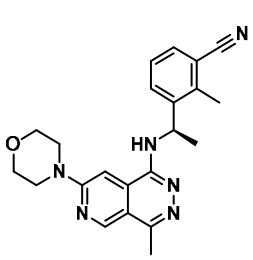



) o un inhibidor de SHP1. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras descrito en la presente descripción, tal como un compuesto, sal, o solvato de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se administra en combinación o junto con uno o más agentes inmunobloqueantes del punto de control (por ejemplo, anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1, anticuerpo anti-CLTA-4). En algunas modalidades, un inhibidor de Ras descrito en la presente descripción, tal como un compuesto, sal, o solvato de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se administra en combinación o junto con uno o más agentes farmacológicamente activos que comprenden un inhibidor contra una o más dianas seleccionadas de: MEK, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), FGFR1, FGFR2, FGFR3, cinasa mitótica, topoisomerasa, ALK, ALK5, c-MET, ErbB2, AXL, NTRK1, RET, A-Raf, B-Raf, C-Raf, ERK, MDM2, mTOR, BET, IGF1/2, IGF1-R, CDK9, SHIP1, SHIP2, SHP2, SRC, JAK, PARP, BTK, FLT3, HDAC, VEGFR, PDGFR, LCK, Bcr-Abl, AKT, mutante KRAS G12C y ROS1. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras descrito en la presente descripción, como un compuesto, sal,

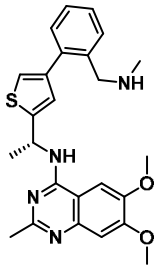
o solvato de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se administra en combinación o junto con uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales que comprenden un inhibidor de SOS (por ejemplo, SOS1, SOS2) o de mutantes de estos, tales como



BI-3406 ,



MRTX0902 ,



BAY 293 , RMC-5845, o BI-1701963. En algunas modalidades, un inhibidor de Ras descrito en la presente descripción, tal como un compuesto, sal o solvato de la Fórmula (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), o (a-6), se administra en combinación o junto con un inhibidor de SOS descrito en WO2021092115, WO2018172250, WO2019201848, WO2019122129, WO2018115380, WO2021127429, WO2020180768, o WO2020180770, cada uno de los cuales se incorpora a la presente descripción por referencia en su totalidad para todos los fines.

**[370]** En algunas modalidades, un inhibidor de Ras descrito en la presente descripción, tal como un compuesto, sal, o solvato de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), se administra en

combinación o junto con uno o más agentes inmunobloqueantes del punto de control (por ejemplo, anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1, anticuerpo anti-CLTA-4).

**[371]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, como un compuesto, sal, o solvato de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), y uno o más agentes farmacológicamente activos se administran simultánea, conjunta o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente.

**[372]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, como un compuesto, sal, o solvato de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), y uno o más agentes farmacológicamente activos se administran secuencialmente en cualquier orden por una vía adecuada, tal como infusión u oral. El régimen de dosificación puede variar dependiendo de la etapa de la enfermedad, la condición física del paciente, los perfiles de seguridad de los fármacos individuales y la tolerancia de los fármacos individuales, así como otros criterios conocidos por el médico tratante y los médicos que administran la combinación. El compuesto de la presente descripción y otro u otros agentes farmacológicamente activos se pueden administrar con minutos de diferencia entre sí, horas, días o incluso semanas de diferencia dependiendo del ciclo particular que se utilice para el tratamiento. Además, el ciclo podría incluir la administración de un fármaco con más frecuencia que el otro durante el ciclo de tratamiento y a diferentes dosis por administración del fármaco.

**[373]** En algunos casos, un régimen de tratamiento se puede dosificar de acuerdo con el peso

corporal de un sujeto. En sujetos que se determinan obesos (IMC > 35) puede ser necesario utilizar un peso práctico. El IMC se calcula por: IMC = peso (kg)/[altura (m)]$^2$. El peso corporal se puede calcular para los hombres como 50 kg + 2,3*(número de pulgadas sobre 60 pulgadas) o para las mujeres 45,5 kg + 2,3*(número de pulgadas sobre 60 pulgadas). Se puede calcular un peso corporal ajustado para los sujetos que tienen más del 20 % de su peso corporal ideal. Un peso corporal ajustado puede ser la suma de un peso corporal ideal + (0,4*(Peso corporal real – peso corporal ideal)). En algunos casos, se puede utilizar un área de superficie corporal para calcular una dosis. Un área de superficie corporal (BSA) se puede calcular mediante: BSA ($m^2$) =$\sqrt{}$Altura (cm) $*$Peso (kg)/3600.

**[374]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para modular la actividad (incluida la expresión) de una proteína Ras (por ejemplo, K-Ras), que comprende poner en contacto una proteína Ras con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al modular de este modo la actividad de la proteína Ras (por ejemplo, K-Ras). En algunas modalidades, el método de la presente comprende administrar un agente o terapia adicional.

**[375]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad (incluida la expresión) de una proteína Ras (de tipo silvestre o mutante de esta), que comprende poner en contacto una proteína Ras con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de esta. La proteína Ras cuya actividad y/o expresión puede inhibirse incluye, pero no se limita a, mutantes tales como las proteínas G12S, G12C, G12D, G12V, G13C y/o G13D de las proteínas K-Ras, H-Ras y N-Ras.

**[376]** En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona un método para reducir la salida de señalización Ras en una célula al poner en contacto la célula con un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-

2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)). Una reducción en la señalización Ras puede evidenciarse por uno o más de los siguientes: (i) un aumento en el nivel de estado estacionario de la proteína modificada unida a GDP; (ii) una reducción en el nivel de estado estacionario de la proteína Ras unida a GTP; (iii) una reducción de AKTs473 fosforiladas, (iv) una reducción de ERKT202/y204 fosforiladas, (v) una reducción de S6S235/236 fosforiladas, (vi) una reducción del crecimiento celular de una célula tumoral que expresa una proteína mutante Ras (por ejemplo, G12S, G12C, G12D, G12V, G13C y/o G13D), (vii) una reducción en la interacción de Ras con una proteína de señalización de la vía Ras y (viii) una reducción en el nivel de expresión de la proteína Ras. Los ejemplos no limitantes de proteínas de señalización de la vía Ras incluyen SOS (que incluye SOS1 y SOS2), RAF, SHC, SHP (que incluye SHP1 y SHP2), MEK, MAPK, ERK, GRB, RASA1 y GNAQ. En algunas modalidades, la reducción en la salida de señalización de Ras puede evidenciarse por dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o todos los (i)-(viii) anteriores. En algunas modalidades, la reducción de uno o más de (i)-(viii) puede ser 0,1 veces, 0,2 veces, 0,3 veces, 0,4 veces, 0,5 veces, 0,6 veces, 0,7 veces, 0,8 veces, 0,9 veces, 1 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces, 500 veces, 600 veces, 700 veces, 800 veces, 900 veces, 1000 veces, 2000 veces, 3000 veces, 4000 veces, 5000 veces o más en comparación con un control no tratado con un compuesto de la presente. Se puede demostrar una reducción en el crecimiento celular con el uso de células o líneas celulares tumorales. Una línea celular tumoral puede derivarse de un tumor en uno o más tejidos, por ejemplo, páncreas, pulmón, ovario, tracto biliar, intestino (por ejemplo, intestino delgado, intestino grueso, colon), endometrio, estómago, tejido hematopoyético (por ejemplo, tejido linfático), etc. Los ejemplos de líneas celulares tumorales que comprenden una mutación K-Ras incluyen, pero no se limitan a, A549 (por ejemplo, K-Ras G12S), AGS (por ejemplo, K-

Ras G12D), ASPC1 (por ejemplo, K-Ras G12D), Calu-6 (por ejemplo, K-Ras Q61K), CFPAC-1 (por ejemplo, K-Ras G12V), CL40 (por ejemplo, K-Ras G12D), COLO678 (por ejemplo, K-Ras G12D), COR-L23 (por ejemplo, K-Ras G12V), DAN-G (por ejemplo, K-Ras G12V), GP2D (por ejemplo, K-Ras G12D), GSU (por ejemplo, K-Ras G12F), HCT116 (por ejemplo, K-Ras G13D), HEC1A (por ejemplo, K-Ras G12D), HEC1B (por ejemplo, K-Ras G12F), HEC50B (por ejemplo, K-Ras G12F), HEYA8 (por ejemplo, K-Ras G12D o G13D), HPAC (por ejemplo, K-Ras G12D), HPAFII (por ejemplo, K-Ras G12D), HUCCT1 (por ejemplo, K-Ras G12D), KARPAS620 (por ejemplo, K-Ras G13D), KOPN8 (por ejemplo, K-Ras G13D), KP-3 (por ejemplo, K-Ras G12V), KP-4 (por ejemplo, K-Ras G12D), L3.3 (por ejemplo, K-Ras G12D), LoVo (por ejemplo, K-Ras G13D), LS180 (por ejemplo, K-Ras G12D), LS513 (por ejemplo, K-Ras G12D), MCAS (por ejemplo, K-Ras G12D), NB4 (por ejemplo, K-Ras A18D), NCI-H1355 (por ejemplo, K-Ras G13C), NCI-H1573 (por ejemplo, K-Ras G12A), NCI-H1944 (por ejemplo, K-Ras G13D), NCI-H2009 (por ejemplo, K-Ras G12A), NCI-H441 (por ejemplo, K-Ras G12V), NCI-H747 (por ejemplo, K-Ras G13D), NOMO-1 (por ejemplo, K-Ras G12D), OV7 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC0203 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC0403 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC0504 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC0813 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC1 (por ejemplo, K-Ras G12D), Panc-10.05 (por ejemplo, K-Ras G12D), PaTu-8902 (por ejemplo, K-Ras G12V), PK1 (por ejemplo, K-Ras G12D), PK45H (por ejemplo, K-Ras G12D), PK59 (por ejemplo, K-Ras G12D), SK-CO-1 (por ejemplo, K-Ras G12V), SKLU1 (por ejemplo, K-Ras G12D), SKM-1 (por ejemplo, K-Ras K117N), SNU1 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU1033 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU1197 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU407 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU410 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU601 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU61 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU8 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU869 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU-C2A (por ejemplo, K-Ras G12D), SU.86.86 (por ejemplo, K-Ras G12D), SUIT2 (por ejemplo, K-Ras G12D), SW1990 (por ejemplo, K-Ras G12D), SW403 (por ejemplo, K-Ras G12V), SW480 (por ejemplo, K-Ras G12V), SW620 (por ejemplo, K-Ras G12V), SW948 (por ejemplo, K-Ras Q61L),

T3M10 (por ejemplo, K-Ras G12D), TCC-PAN2 (por ejemplo, K-Ras G12R), TGBC11TKB (por ejemplo, K-Ras G12D) y MIA Pa-Ca (por ejemplo, MIA Pa-Ca 2 (por ejemplo, K-Ras G12C)).

**[377]** Una reducción de la salida de señalización puede determinarse mediante una amplia variedad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la fosforilación de un sustrato o un residuo de aminoácido específico de este puede detectarse y/o cuantificarse usando una o más técnicas, tales como ensayos de actividad de cinasas, anticuerpos fosfoespecíficos, transferencia Western, ensayos de inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), ELISA basado en células, citometría de flujo intracelular, espectrometría de masas y perfil multianalito. Un conjunto de lectura puede evidenciar una reducción en la señalización Ras, incluyendo sin limitaciones: (i) un aumento en el nivel de estado estacionario de la proteína modificada unida a GDP; (ii) una reducción en el nivel de estado estacionario de la proteína Ras unida a GTP; (iii) una reducción de AKTs473 fosforiladas, (iv) una reducción de ERKT202/y204 fosforiladas, (v) una reducción de S6S235/236 fosforiladas, (vi) una reducción del crecimiento celular de una célula tumoral que expresa una proteína mutante Ras (por ejemplo, G12S, G12C, G12D, G12V, G13C y/o G13D), (vii) una reducción en la interacción de Ras con una proteína de señalización de la vía Ras y (viii) una reducción en el nivel de expresión de la proteína Ras. En algunas modalidades, una reducción se evidencia por 2, 3, 4 o más de los elementos (i)-(viii). En algunas modalidades, la reducción en la salida de la señalización Ras puede evidenciarse por cualquiera de (i)-(viii) en comparación con las proteínas Ras correspondientes de control en ausencia de un compuesto descrito en la presente descripción. Por ejemplo, una proteína Ras control, como se describe en la presente descripción, puede ser una proteína Ras (por ejemplo, de tipo silvestre o mutada) que no está unido a ningún compuesto de la presente descripción. El aumento en el punto (i) o la reducción en los puntos (ii) a (vi) puede ser al menos aproximadamente 0,1 veces, 0,2 veces, 0,3 veces, 0,4 veces, 0,5 veces, 0,6 veces, 0,7 veces, 0,8 veces, 0,9 veces, 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 -veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90

veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces, 500 veces , 600 veces, 700 veces, 800 veces, 900 veces, 1000 veces, 2000 veces, 3000 veces, 4000 veces, 5000 veces o más en comparación con la proteína Ras de control. En algunas modalidades, se establece una reducción en la interacción Ras con una proteína de señalización de la vía Ras mediante una interacción reducida con SOS (que incluye SOS1 y SOS2), RAF, SHC, SHP (que incluye SHP1 y SHP2), MEK, MAPK, ERK, GRB, RASA1 o GNAQ.

**[378]** Se puede obtener una salida de señalización medida en términos de valores de IC50 y se puede calcular una relación de IC50 contra un mutante con respecto a otro mutante. Por ejemplo, una reducción selectiva de la salida de señalización K-Ras G12D puede evidenciarse por una relación mayor que uno. En particular, se evidencia una reducción selectiva de la señalización de K-Ras G12D en relación con la señalización de K-Ras G12V o señalización de K-Ras de tipo silvestre, si la relación de IC50 (contra K-Ras G12V o de tipo silvestre) a IC50 (contra K-Ras G12D) es mayor que 1.

**[379]** Se entenderá que cuando un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)) se une selectivamente a una proteína G12D de K-Ras en comparación con otra(s) proteína(s) de K-Ras (por ejemplo, WT, G12S, o G12V), el compuesto se une a la proteína K-Ras G12D con mayor velocidad o a un mayor grado o mediante cualquier otra medición cuantificable en comparación con la otra proteína K-Ras (por ejemplo, WT, G12S, G12V), en condiciones de reacción similares o idénticas para las proteínas que se comparan. En algunas modalidades, la mayor unión de K-Ras G12D puede ser 0,1 veces, 0,2 veces, 0,3 veces, 0,4 veces, 0,5 veces, 0,6 veces, 0,7 veces, 0,8 veces, 0,9 veces. 1 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40- veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80

veces, 90 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces, 500 veces, 600 veces, 700 veces, 800 veces, 900 veces, 1000 veces, 2000 veces, 3000 veces, 4000 veces, 5000 veces o más en comparación con otra proteína K-Ras (p. ej., WT, G12S o G12V).

**[380]** En un aspecto se proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína Ras (por ejemplo, K-Ras, K-Ras mutante, K-Ras G12D), que comprende poner en contacto una proteína Ras con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, inhibiendo así la actividad de la proteína Ras.

**[381]** En la práctica de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la diana Ras a la que se une covalentemente un compuesto de la presente puede ser un Ras de tipo salvaje (por ejemplo, KRAS, NRAS, o HRAS) o un Ras mutante (por ejemplo, KRAS G12D, KRAS G12C, KRAS G12S, KRAS G12V, KRAS G13D, KRAS G13C, NRAS G12D, NRAS G12C, NRAS G12S, NRAS G13D, NRAS G13C, HRAS G12D, HRAS G12C, HRAS G12S, HRAS G13D, o HRAS G13C).

**[382]** En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6), exhiben al menos una, dos, tres o varias propiedades de seguridad y/o farmacológicas superiores salientes. En algunas modalidades, una o más Fórmulas (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhiben al

menos uno, dos, tres o varias propiedades de seguridad y/o farmacológicas superiores salientes en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con el residuo aspártico y/o cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, las propiedades de seguridad y/o farmacológicas superiores asociadas con el compuesto de la presente son propiedades DMPK. En modalidades, las propiedades de DMPK superiores asociadas con los compuestos de la presente incluyen pero no se limitan a estabilidad metabólica mejorada, responsabilidad de hERG reducida, inhibición de CYP disminuida, exposición oral aumentada y unión a proteína sérica disminuida (por lo tanto, aumento de los compuestos libres y disponibles que circulan en la sangre de un sujeto después de la administración de los compuestos).

**[383]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una estabilidad metabólica mejorada en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la estabilidad metabólica mejorada se mide usando el método descrito en el Ejemplo 17 o un método similar. En modalidades, la semivida del compuesto de la presente es mayor que la semivida del compuesto de comparación descrito anteriormente (por ejemplo, como se mide usando los métodos y ecuaciones del Ejemplo 17). En modalidades, la semivida del compuesto de la presente es mayor que la semivida del compuesto de comparación descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la semivida del compuesto de la presente es mayor que la semivida del

compuesto de comparación descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 50, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe estabilidad metabólica mejorada en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe estabilidad metabólica medida en una semivida superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 70.000, 80.000, 90.000, o 100.000 minutos. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe estabilidad metabólica medida como la relación de extracción hepática calculada de menos de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 %. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe estabilidad metabólica medida como la depuración hepática predicha de menos de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 % de la

velocidad del flujo sanguíneo.

**[384]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una menor responsabilidad de hERG (es decir, inhibición reducida de hERG) en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la responsabilidad del hERG se mide usando el método descrito en el Ejemplo 21 o un método similar. En modalidades, la inhibición de hERG del compuesto de la presente es menor que la inhibición de hERG del compuesto de comparación descrito anteriormente (por ejemplo, como se mide usando los métodos del Ejemplo 21). En modalidades, la inhibición de hERG del compuesto de la presente es menor que la inhibición de hERG del compuesto de comparación descrito anteriormente por aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % o más. En modalidades, la inhibición de hERG del compuesto de la presente es menor que la inhibición de hERG del compuesto de comparación descrito anteriormente por al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % o más. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una inhibición de hERG reducida en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4),

(a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra inhibición del hERG medida como IC50 del hERG superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 70.000, 80.000, 90.000, o 100.000 nmol/nmol/l. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra inhibición del hERG medida como % de actividad reducida del hERG de menos de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, o 30 % a la dosis tolerada más alta. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra inhibición del hERG medida como IC50 del hERG superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 micromolares.

**[385]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra una disminución de la inhibición del CYP en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la inhibición del CYP se mide usando el método descrito en el Ejemplo 18 o un método similar. En modalidades, la inhibición del CYP del compuesto de la presente es menor

que la inhibición del CYP del compuesto de comparación descrito anteriormente (por ejemplo, medida usando los métodos del Ejemplo 18). En modalidades, la inhibición del CYP del compuesto de la presente es menor que la inhibición del CYP del compuesto de comparación descrito anteriormente por aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % o más. En modalidades, la inhibición del CYP del compuesto objeto es menor que la inhibición del CYP del compuesto de comparación descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % o más. En modalidades, la inhibición del CYP medida es la inhibición de CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una inhibición de CYP reducida en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe inhibición de CYP medida como IC50 de CYP superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 70.000, 80.000, 90.000, o 100.000 nM.

**[386]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra una

exposición oral aumentada en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la exposición oral aumentada se mide usando el método descrito en el Ejemplo 11, 12, 13 o 14, o un método similar. En modalidades, la exposición oral del compuesto de la presente es mayor que la exposición oral del compuesto comparador descrito anteriormente (por ejemplo, como se mide usando los métodos y ecuaciones del Ejemplo 11, 12, 13 o 14). En modalidades, la exposición oral del compuesto de la presente es mayor que la exposición oral del compuesto comparador descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 50, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la exposición oral del compuesto de la presente es mayor que la exposición oral del compuesto comparador descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la exposición oral medida es la exposición oral en un modelo de ratón. En modalidades, la exposición oral medida es la exposición oral en un modelo de rata. En modalidades, la exposición oral medida es la exposición oral en un modelo de perro. En modalidades, la exposición oral medida es la exposición oral en un modelo de mono. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una exposición oral aumentada en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-

3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una exposición oral medida como el porcentaje de compuesto administrado que alcanza una circulación superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 %, o más. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una exposición oral medida como la biodisponibilidad oral de más de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 %, o más.

**[387]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra una disminución de la unión a proteína sérica en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la unión a proteínas séricas se mide usando el método descrito en el Ejemplo 19 o un método similar. En modalidades, la unión a la proteína sérica del compuesto de la presente es menor que la unión a la proteína sérica del compuesto de comparación descrito anteriormente (por ejemplo, como se mide usando los métodos del Ejemplo 19). En modalidades, la unión a proteína sérica del compuesto sujeto es menor que la unión a proteína sérica del compuesto de comparación descrito anteriormente por aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % o más. En modalidades, la unión a proteína sérica del compuesto sujeto es menor que la unión a proteína sérica del compuesto de comparación descrito anteriormente por al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % o más.

En modalidades, la unión a proteínas séricas medida es la unión a proteínas séricas humanas. En modalidades, la unión a la proteína sérica medida es la unión a la proteína sérica de ratón. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una unión a proteína sérica reducida en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una unión a proteína sérica medida como el porcentaje de compuesto administrado unido a menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 %.

**[388]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe un aumento en el compuesto no unido/libre presente en plasma en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, el aumento en el compuesto no unido/libre presente en plasma se mide usando el método descrito en el Ejemplo 19, o un método similar. En modalidades, el compuesto no unido/libre presente en el plasma del compuesto sujeto es mayor que el compuesto no unido/libre presente en el plasma del compuesto de comparación descrito anteriormente (por ejemplo, medido usando los métodos del Ejemplo 19). En modalidades, el

compuesto no unido/libre presente en plasma del compuesto sujeto es mayor que el compuesto no unido/libre presente en plasma del compuesto de comparación descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, el compuesto no unido/libre presente en plasma del compuesto sujeto es mayor que el compuesto no unido/libre presente en plasma del compuesto de comparación descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, el compuesto no unido/libre presente en el plasma medido es el compuesto no unido/libre presente en el plasma en un modelo de ratón. En modalidades, el compuesto no unido/libre presente en el plasma medido es el compuesto no unido/libre presente en el plasma en un modelo de rata. En modalidades, el compuesto no unido/libre presente en el plasma medido es el compuesto no unido/libre presente en el plasma en un modelo de perro. En modalidades, el compuesto no unido/libre presente en el plasma medido es el compuesto no unido/libre presente en el plasma en un modelo de mono. En modalidades, el compuesto no unido/libre presente en el plasma medido es el compuesto no unido/libre presente en el ser humano. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe un aumento del compuesto no unido/libre presente en el plasma en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe un aumento del compuesto no unido/libre presente en el

plasma medido como el porcentaje de compuesto administrado libre en plasma superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 %.

**[389]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra un aumento en la exposición tumoral en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, el aumento en la exposición tumoral se mide usando el método descrito en el Ejemplo 20, o un método similar. En modalidades, la exposición tumoral del compuesto de la presente es mayor que la exposición tumoral del compuesto comparador descrito anteriormente (por ejemplo, como se mide usando los métodos del Ejemplo 20). En modalidades, la exposición tumoral del compuesto de la presente es mayor que la exposición tumoral del compuesto comparador descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la exposición tumoral del compuesto de la presente es mayor que la exposición tumoral del compuesto comparador descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la exposición tumoral medida es la exposición tumoral en un modelo de ratón. En modalidades, la exposición tumoral medida es la exposición tumoral en un modelo de rata. En modalidades, la exposición tumoral medida es la exposición tumoral en un modelo de perro. En modalidades, la exposición tumoral medida es la exposición tumoral en un modelo de mono. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-

6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una exposición tumoral aumentada en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe exposición tumoral medida como la concentración del compuesto (ng)/tumor (mg) superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 70.000, 80.000, 90.000, o 100.000.

**[390]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe un aumento en el acoplamiento covalente a un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero un resto covalente diferente. En modalidades, el aumento en el acoplamiento covalente a un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana se mide usando el método descrito en el Ejemplo 8, o un método similar. En modalidades, el acoplamiento covalente a un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana del compuesto objeto es mayor que el acoplamiento covalente a un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana del compuesto de comparación descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100,

200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 50.000, 100.000 veces, o más. En modalidades, el acoplamiento covalente a un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana del compuesto objeto es mayor que el acoplamiento covalente a un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana del compuesto de comparación descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 50.000, 100.000 veces, o más. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe un aumento en la acoplación covalente en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe acoplamiento covalente medido como el porcentaje de proteína Kras humana modificada covalentemente después de la incubación con concentración fija del compuesto (por ejemplo, 1, 2, 3, 4,5, 6, 7, 8, 9, 10, 25, 50, 100 micromolar) superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, o 95 %.

**[391]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra una depuración plasmática disminuida en comparación con un compuesto que tiene el mismo

núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la tasa de depuración plasmática del compuesto sujeto es menor que la tasa de depuración plasmática del compuesto de comparación descrito anteriormente. En modalidades, la tasa de depuración plasmática del compuesto objeto es menor que la tasa de depuración plasmática del compuesto de comparación descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la tasa de depuración plasmática del compuesto objeto es menor que la tasa de depuración plasmática del compuesto de comparación descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la tasa de depuración plasmática medida es la tasa de aclaramiento plasmático en un modelo de ratón. En modalidades, la tasa de depuración plasmática medida es la tasa de aclaramiento plasmático en un modelo de rata. En modalidades, la tasa de depuración plasmática medida es la tasa de aclaramiento plasmático en un modelo de perro. En modalidades, la tasa de depuración plasmática medida es la tasa de aclaramiento plasmático en un modelo de mono. En modalidades, la tasa de depuración plasmática medida es la tasa de aclaramiento plasmático en un humano. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una depuración plasmática reducida en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1),

(A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe depuración plasmática medida en una semivida superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 70.000, 80.000, 90.000, o 100.000 minutos. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe depuración plasmática medida en ml/min/kg superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 o 10.000. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe depuración plasmática medida en una semivida superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 70.000, 80.000, 90.000, o 100.000 minutos. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe depuración plasmática inferior al 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, o 70 % de velocidad del flujo sanguíneo.

**[392]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-

2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra una PK plasmática mejorada (por ejemplo, AUC aumentada) en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la PK plasmática mejorada (por ejemplo, AUC aumentada) se mide usando el método descrito en el Ejemplo 19, o un método similar. En modalidades, la PK plasmática (por ejemplo, AUC) del compuesto sujeto es mayor que la PK plasmática (por ejemplo, AUC) del compuesto de comparación descrito anteriormente (por ejemplo, medida usando los métodos del Ejemplo 19). En modalidades, la PK plasmática (por ejemplo, AUC) del compuesto de la presente es mayor que la PK plasmática (por ejemplo, AUC) del compuesto comparador descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 50, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la PK plasmática (por ejemplo, AUC) del compuesto de la presente es mayor que la PK plasmática (por ejemplo, AUC) del compuesto comparador descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la PK plasmática (por ejemplo, AUC) medida es la PK plasmática (por ejemplo, AUC) en un modelo de ratón. En modalidades, la PK plasmática (por ejemplo, AUC) medida es la PK plasmática (por ejemplo, AUC) en un modelo de rata. En modalidades, la PK plasmática (por ejemplo, AUC) medida es la PK plasmática (por ejemplo, AUC) en un modelo de perro. En modalidades, la PK plasmática (por ejemplo, AUC) medida es la PK plasmática (por ejemplo, AUC) en un modelo de mono. En modalidades, la PK plasmática (por ejemplo, AUC) medida es la PK plasmática (por ejemplo, AUC) en un ser humano. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4),

(A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe un AUC aumentado en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe AUC medido en h*ng/ml superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 70.000, 80.000, 90.000, o 100.000 después de la administración de 1, 3, 5, 10, 30 o 100 mg/kg de compuesto.

**[393]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra una estabilidad plasmática aumentada en comparación con un compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la estabilidad plasmática aumentada se mide usando el método descrito en el Ejemplo 19, o un método similar. En modalidades, la estabilidad plasmática del compuesto sujeto es mayor que la estabilidad plasmática del compuesto de comparación descrito anteriormente (por ejemplo, medida usando los métodos del Ejemplo 19). En modalidades, la estabilidad plasmática del compuesto objeto es mayor que la estabilidad plasmática del compuesto de comparación descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la estabilidad plasmática del compuesto objeto es mayor que la estabilidad plasmática del compuesto de comparación

descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la estabilidad plasmática medida es la estabilidad plasmática en un modelo de ratón. En modalidades, la estabilidad plasmática medida es la estabilidad plasmática en un modelo de rata. En modalidades, la estabilidad plasmática medida es la estabilidad plasmática en un modelo de perro. En modalidades, la estabilidad plasmática medida es la estabilidad plasmática en un modelo de mono. En modalidades, la estabilidad plasmática medida es la estabilidad plasmática en un ser humano. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una estabilidad plasmática aumentada en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe estabilidad plasmática medida en una semivida superior a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 70.000, 80.000, 90.000, o 100.000 minutos.

**[394]** En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) muestra una actividad in vivo diferente contra las líneas celulares C12D o G12C en comparación con un

compuesto que tiene el mismo núcleo pero es sustancialmente incapaz de formar un enlace covalente con un residuo aspártico o de cisteína en la posición correspondiente a la 12.° posición de la proteína Kras humana. En modalidades, la actividad in vivo diferente entre las líneas celulares G12D o G12C se mide usando el método descrito en el Ejemplo 9, o un método similar. En modalidades, la actividad in vivo contra las líneas celulares G12D o G12C del compuesto objeto es superior a la del compuesto de comparación descrito anteriormente en aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 50, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En modalidades, la actividad in vivo contra las líneas celulares G12D o G12C del compuesto objeto es superior a la del compuesto de comparación descrito anteriormente en al menos 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe una actividad in vivo diferente contra las líneas celulares G12D o G12C en comparación con otros inhibidores conocidos de la proteína Kras humana. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6) exhibe actividad in vivo contra las líneas celulares G12D o G12C que es superior a la de un inhibidor conocido de la proteína Kras humana en más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 veces o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, o 90 %. En modalidades, la actividad in vivo contra las líneas celulares G12D o G12C del compuesto difiere de otro inhibidor de proteína Kras

humana medido en líneas celulares 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 seleccionadas de AGS (por ejemplo, K-Ras G12D), ASPC1 (por ejemplo, K-Ras G12D), CL40 (por ejemplo, K-Ras G12D), COLO678 (por ejemplo, K-Ras G12D), GP2D (por ejemplo, K-Ras G12D), HEC1A (por ejemplo, K-Ras G12D), HEYA8 (por ejemplo, K-Ras G12D o G13D), HPAC (por ejemplo, K-Ras G12D), HPAFII (por ejemplo, K-Ras G12D), HUCCT1 (por ejemplo, K-Ras G12D), KP-4 (por ejemplo, K-Ras G12D), L3.3 (por ejemplo, K-Ras G12D), LS180 (por ejemplo, K-Ras G12D), LS513 (por ejemplo, K-Ras G12D), MCAS (por ejemplo, K-Ras G12D), NOMO-1 (por ejemplo, K-Ras G12D), OV7 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC0203 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC0403 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC0504 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC0813 (por ejemplo, K-Ras G12D), PANC1 (por ejemplo, K-Ras G12D), Panc-10.05 (por ejemplo, K-Ras G12D), PK1 (por ejemplo, K-Ras G12D), PK45H (por ejemplo, K-Ras G12D), PK59 (por ejemplo, K-Ras G12D), SKLU1 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU1 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU1033 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU1197 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU407 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU410 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU601 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU61 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU8 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU869 (por ejemplo, K-Ras G12D), SNU-C2A (por ejemplo, K-Ras G12D), SU.86.86 (por ejemplo, K-Ras G12D), SUIT2 (por ejemplo, K-Ras G12D), SW1990 (por ejemplo, K-Ras G12D), T3M10 (por ejemplo, K-Ras G12D), y TGBC11TKB (por ejemplo, K-Ras G12D).

**Composiciones farmacéuticas y métodos de administración**

**[395]** En un aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A0), (A0-1), (A0-2), (A0-3), (A0-4), (A0-5), (A0-6), (a0), (a0-1), (a0-2), (a0-3), (a0-4), (a0-5), (a0-6), (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (A-5), (A-6), (A-7), (A-8), (a), (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (A1), (A1-1), (A1-2), (A1-3), (A1-4), (A1-5), (A1-6), (a1), (a1-1), (a1-2), (a1-3), (a1-4), (a1-5), o (a1-6)), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[396]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos, se administra a un sujeto en una forma biológicamente compatible adecuada para la administración para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones. La administración de un compuesto descrito en la presente puede ser en cualquier forma farmacológica, incluida una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

**[397]** En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se administra como un producto químico puro. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en la presente como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado en función de una ruta de administración elegida y práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

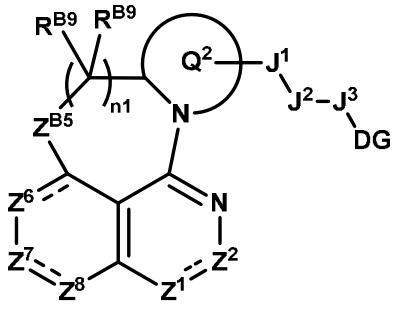
**[398]** Por consiguiente, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, conjuntamente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El o los excipientes(o portadores) son aceptables o adecuados si el excipiente es compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

**[399]** En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, un compuesto descrito en la presente se administra ya sea solo o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de un compuesto y composición descrito en la presente se puede ver afectada por cualquier método que permita la administración del compuesto al sitio de acción. Estos

métodos incluyen, aunque no se limitan a, administración a través de vías enterales (incluyendo sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, incluyendo administración intraarterial, intracardíaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), inhalatoria, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (incluyendo administración epicutánea, dérmica, enema, gotas para los ojos, gotas para los oídos, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la condición y el trastorno del receptor. A manera de ejemplo solamente, un compuesto descrito en la presente se puede administrar localmente al área en necesidad de tratamiento, por ejemplo, por infusión local durante la cirugía, aplicación tópica tal como cremas o ungüentos, inyección, catéter o implante. La administración también puede ser por inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

**[400]** Modalidades adicionales

1. Un compuesto de la Fórmula (A0):




(A0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$,

alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12

miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

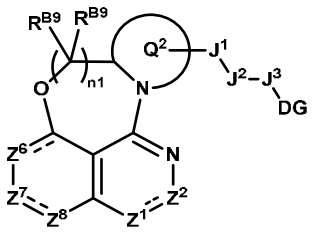
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

2. Un compuesto de Fórmula (A):




(A),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -

$P(O)R^{B12}$-, $-N(R^{B12})S(O)_2$-, $-N(R^{B12})S(O)$-, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}$-, $-S(O)_2N(R^{B12})$-, $-S(O)N(R^{B12})$-, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})$-, $-OS(O)_2$-, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}$-, $-S(O)_2O$-, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O$-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo

$C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6

miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$,

haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

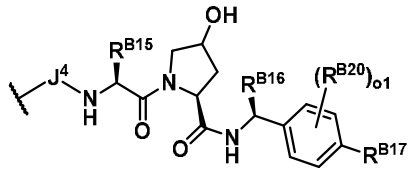
$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

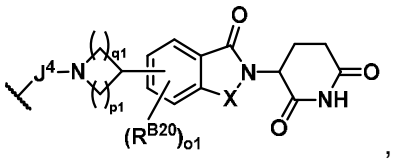
------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

3. El compuesto, sal o solvato de una cualquiera de las modalidades 1 o 2, en donde el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL (ubiquitina ligasa de von-Hippel-Lindau), WWP1, WWP2, Parkin, MKRN1, CMA (autofagia mediada por chaperonas), SCFb-TRCP (Skip-Cullin-F box (Beta-TRCP) complejo de ubiquitina), b-TRCP (proteína que contiene repetición de transducción b), cIAP1 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 1), APC/C (ciclosoma/complejo promotor de anafase), CRBN (cereblon), CUL4-RBX1-DDB1-CRBN ($CRL4^{CRBN}$) ubiquitina ligasa, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4, SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, avadomida, iberdomida y CC-885.

4. El compuesto, sal o solvato de una cualquiera de las modalidades 1 o 2, en donde el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6, y UFC1.

5. El compuesto, sal, o solvato de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde DG se selecciona de:



and


,

en donde:

$J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$ y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$ y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$ y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

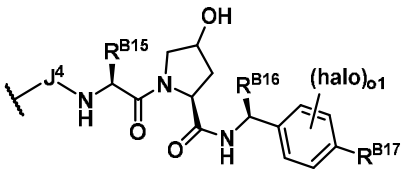
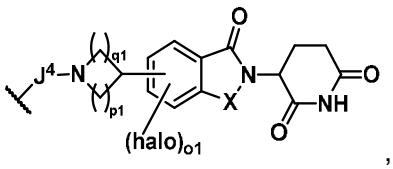
$R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$ y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

o1 se selecciona de 0, 1 y 2;

p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2 y 3; y

X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

6. El compuesto, sal, o solvato de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde DG se selecciona de:


and

,

en donde:

$J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B15}$ se selecciona de $-CH(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)_3$;

$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, $-CH_3$ y $-CH_2OH$;

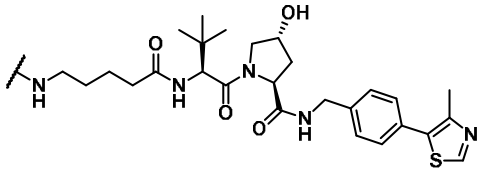
$R^{B17}$ se selecciona de metiltiazol y metilpirazol;

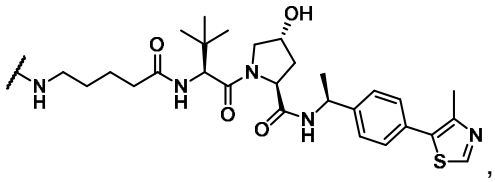
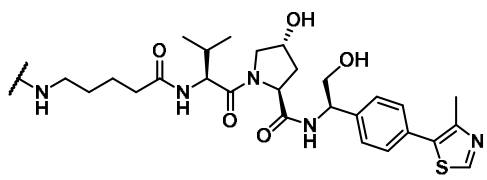
o1 se selecciona de 0 y 1;

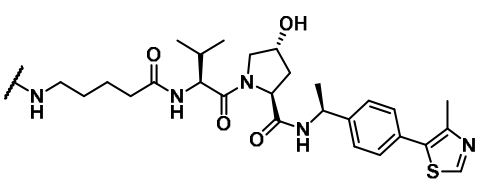
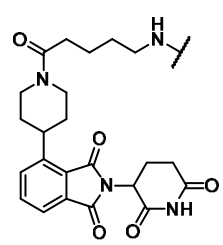
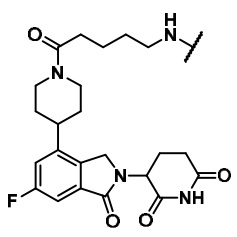
p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1 y 2; y

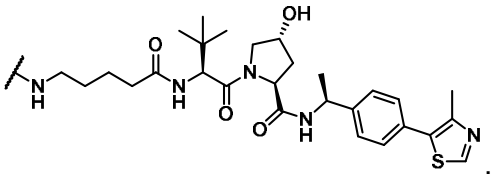
X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

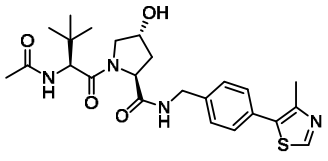
7. El compuesto, sal, o solvato de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde DG se selecciona de:

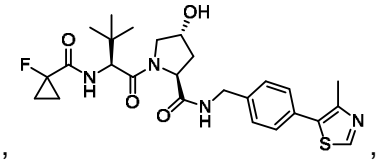
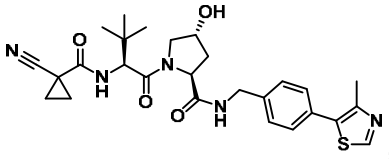
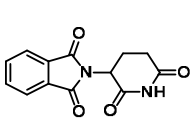
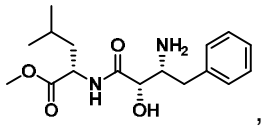
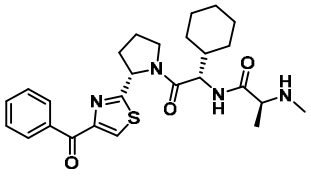
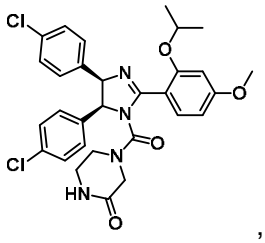
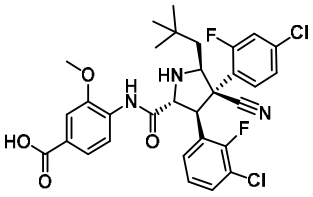
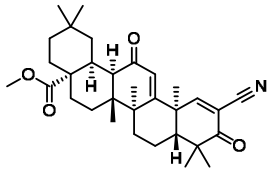
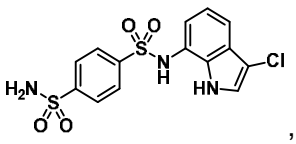
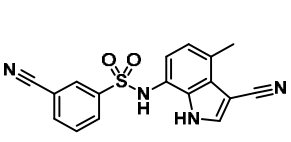
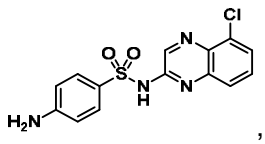
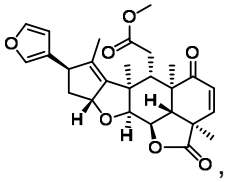
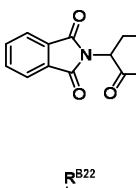
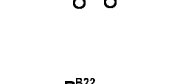
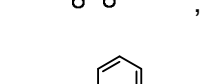
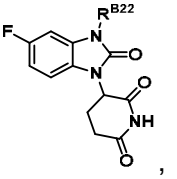
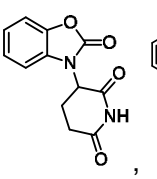
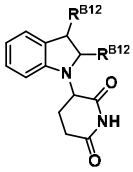
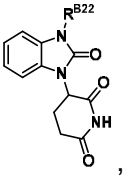
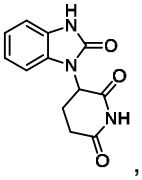
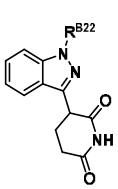
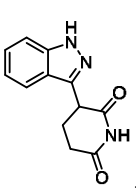
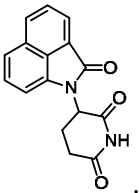
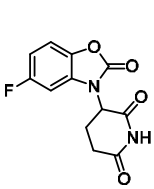
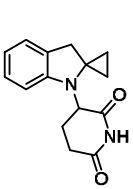
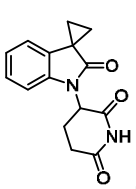
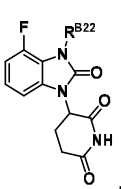
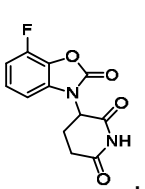

,


,

,

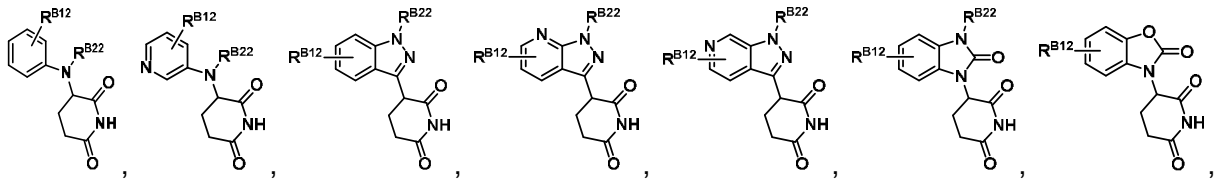

,

, y

.

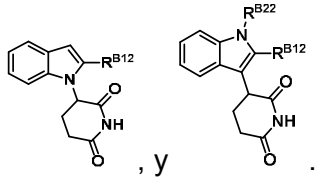
8. El compuesto, sal, o solvato de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde DG es  .

9. El compuesto, sal o solvato de una cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde DG comprende una forma monovalente de un compuesto seleccionado de 

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

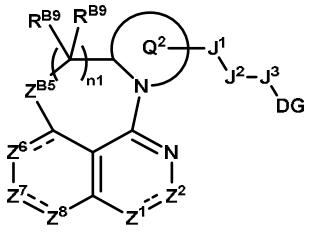
25





, y .

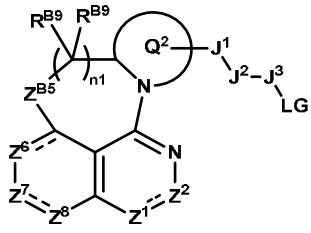
10. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula (A0):



(A0),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a0):



(a0),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A0), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de C($R^{B9}$)$_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)S(O)$_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -OS(O)$_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2

de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12

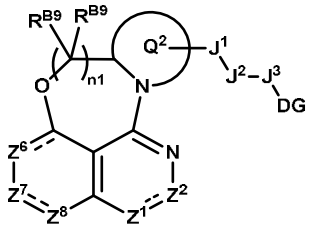
miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

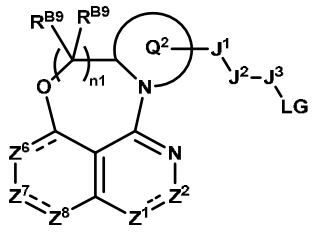
11. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (A):




(A),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a):




(a),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$,

alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12

miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

12. El método de una cualquiera de las modalidades 10 a 11, en donde la mezcla de reacción comprende una base.

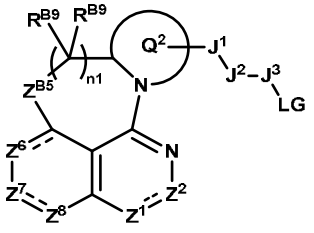
13. El método de la modalidad 12, en donde la mezcla de reacción comprende de 5 a 12 equivalentes de la base con relación a la cantidad de potenciador de la degradación.

14. El método de una cualquiera de las modalidades 10 a 13, en donde la base es *N*,*N*-diisopropiletilamina.

15. El método de una cualquiera de las modalidades 10 a 14, en donde el compuesto de la Fórmula (a) o (a0) y el potenciador de la degradación se calientan a 40 a 100 °C durante 2 a 48 horas.

16. El método de una cualquiera de las modalidades 10 a 15, que comprende además (b) purificar el compuesto de la Fórmula (A) o (A0).

17. Un compuesto de la Fórmula (a0):



(a0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o másR$^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$,

$=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

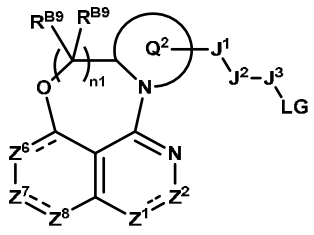
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

18. Un compuesto de Fórmula (a):



(a),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12

miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-

(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2

a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

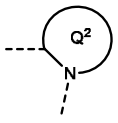
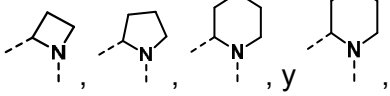
------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

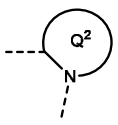
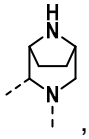
19. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde $Z^{B5}$ es $C(R^{B9})_2$.

20. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde n1 es 1.

21. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde $Q^2$ es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$.

22. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$.

23. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 21, en donde  se selecciona de  , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

24. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 22, en donde  es  , que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

25. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

$Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$);

$Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es N, $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$);

$Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$)$_2$, $Z^7$ es N($R^{B7b}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$)$_2$; o

$Z^1$ es N($R^{B1b}$), $Z^2$ es C(O), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es N.

26. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 25, en donde $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$).

27. El compuesto, sal, solvato o métodos de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros y -C(O)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

28. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $J^1$ es -C(O)-.

29. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $J^2$ se selecciona de un enlace, -alquileno $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, y -alquileno $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquileno $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- y -alquileno $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

30. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $J^2$ es un enlace.

31. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, -alquileno $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquileno $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

32. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

33. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $J^3$ se selecciona de -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

34. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 26, en donde:

$J^1$ es -C(O)-;

$J^2$ es un enlace; y

$J^3$ es alquileno $C_{1-6}$.

35. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 26, en donde:

$J^1$ es un enlace;

$J^2$ es un enlace; y

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$.

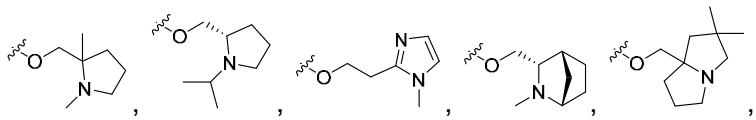
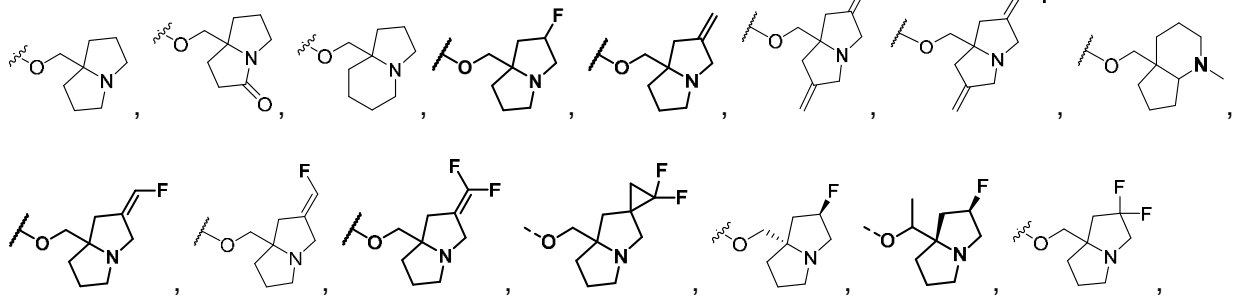
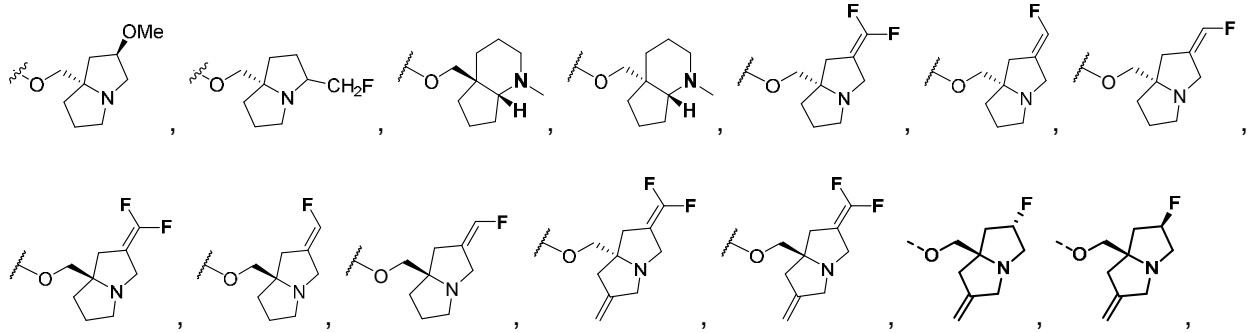
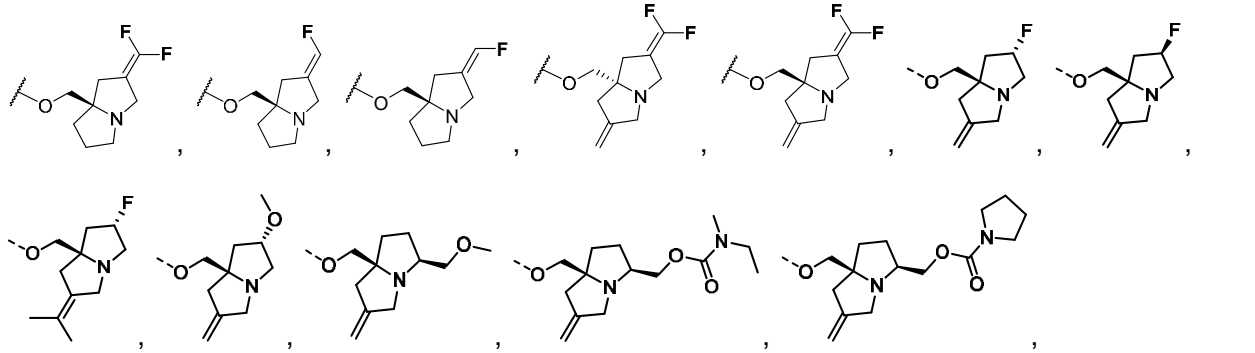
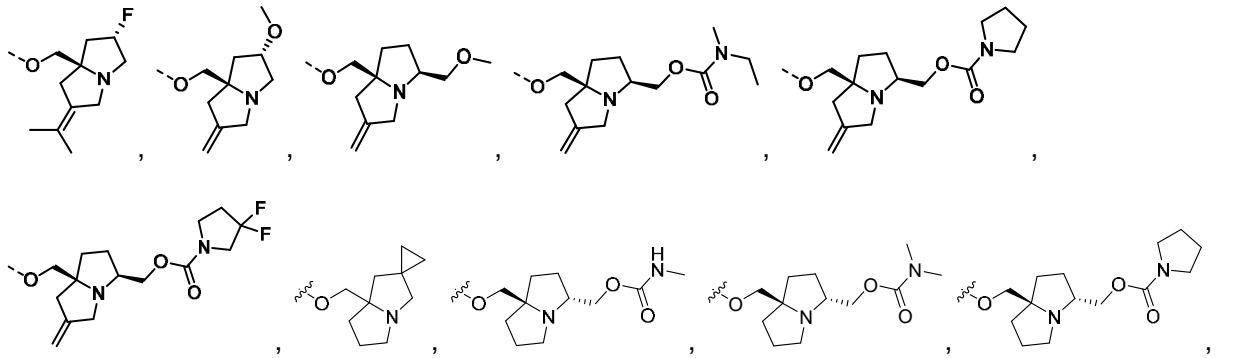
36. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 26, en donde:

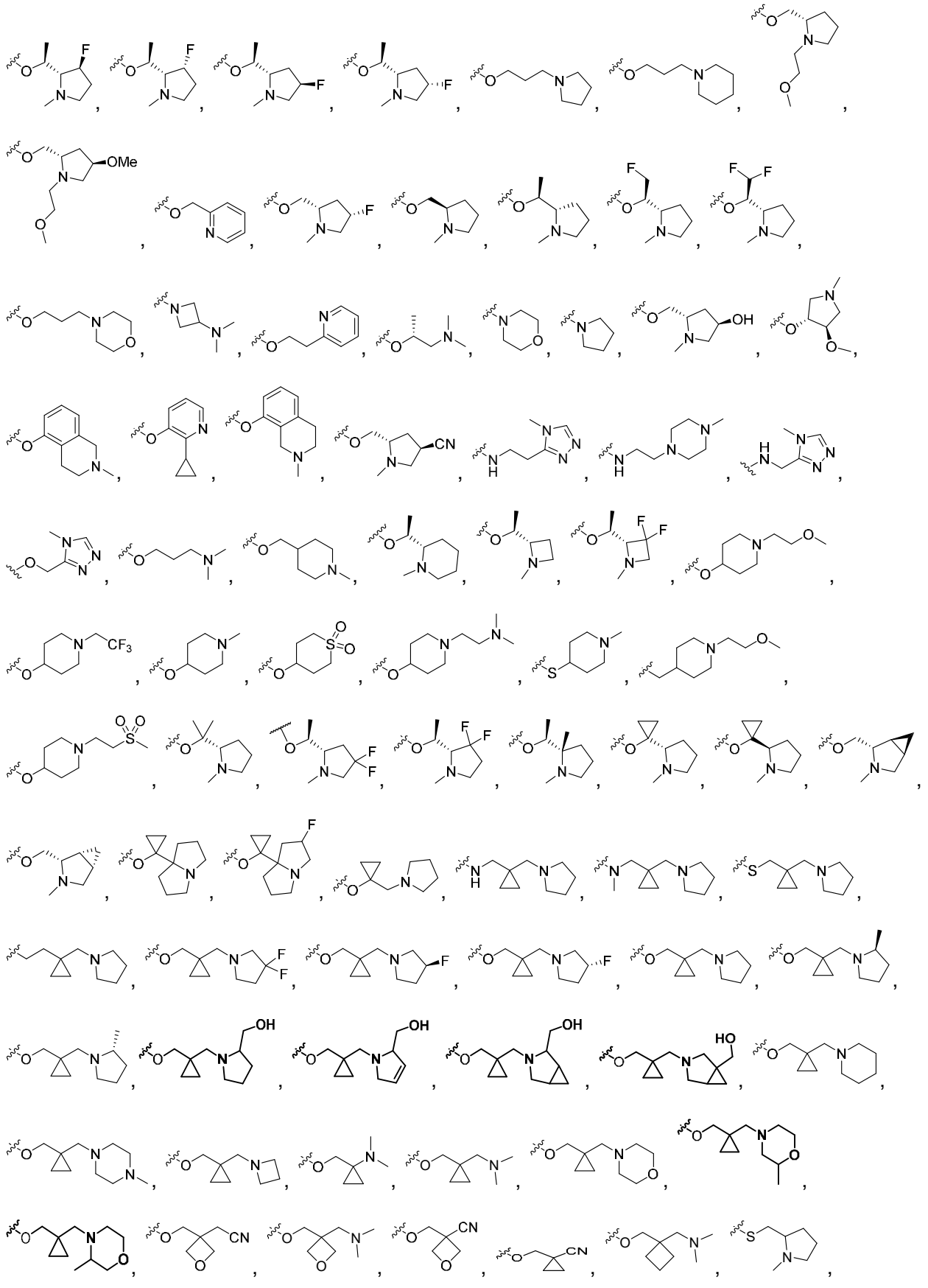
$J^1$ es -C(O)-;

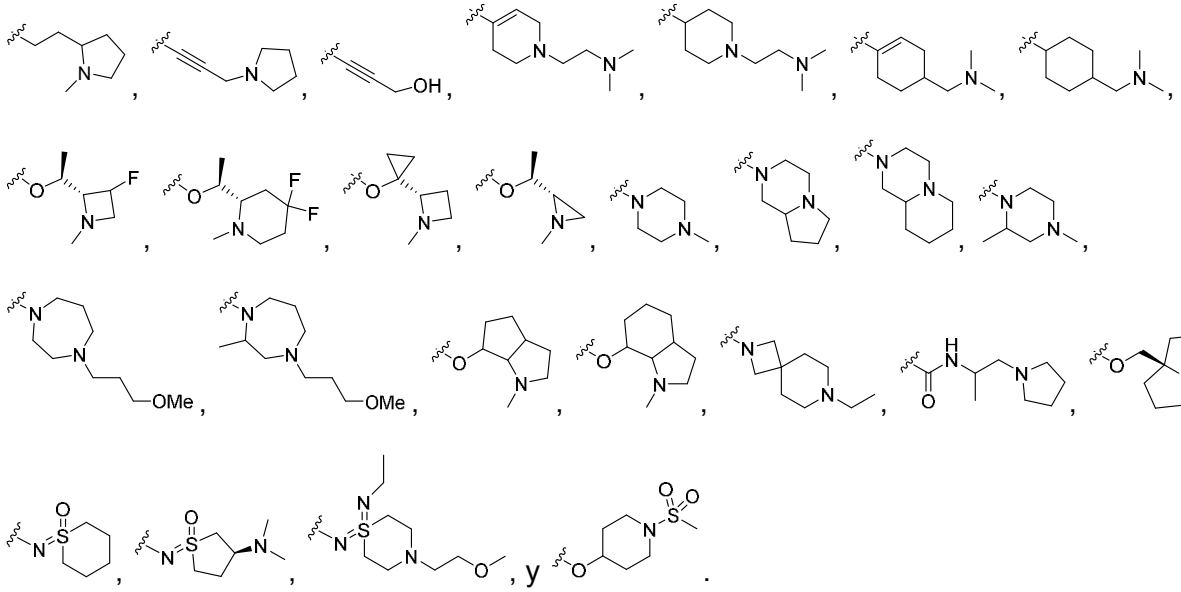
$J^2$ es heterociclo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$; y

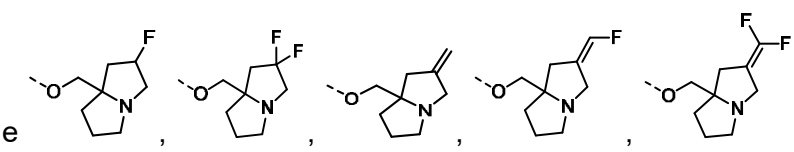
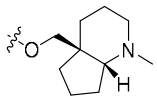
$J^3$ es alquileno $C_{1-6}$.

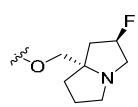
37. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y alquilo $C_{1-3}$.

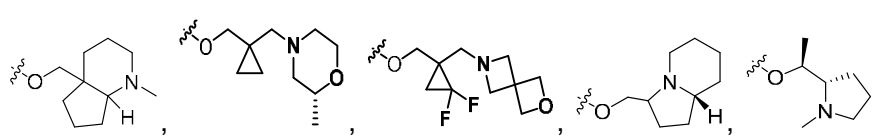
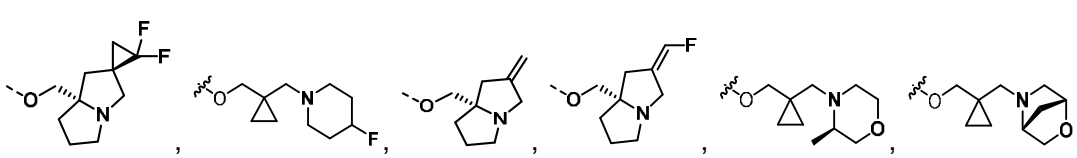
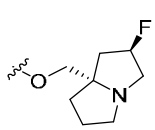
38. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 36, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , .

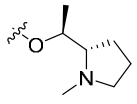




39. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  , y  .

40. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B2}$ es  .

41. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 36, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  , y  .

42. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 36, en donde $R^{B2}$ es  .

43. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B6}$ se selecciona de hidrógeno, halógeno y haloalquilo $C_{1-3}$.

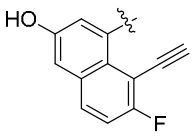
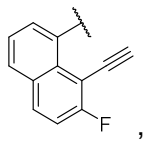
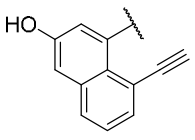
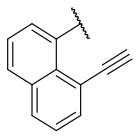
44. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B6}$ es halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$.

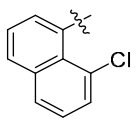
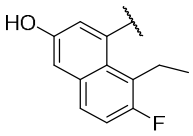
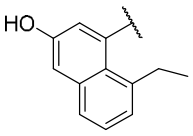
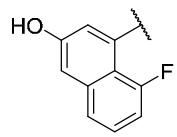
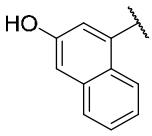
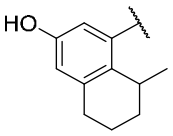
45. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

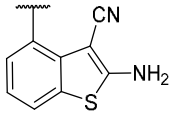
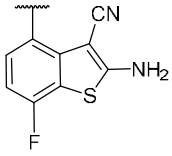
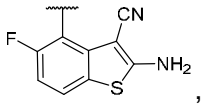
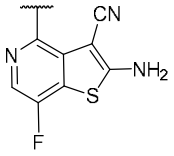
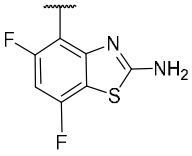
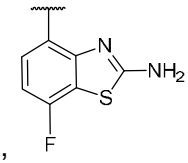
46. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

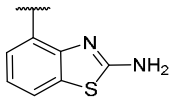
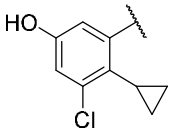
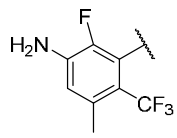
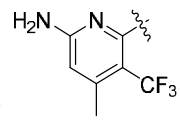
47. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-6}$.

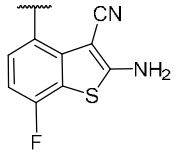
48. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CF_3$, -C≡CH, -OH, $-NH_2$, y -ciclopropilo.

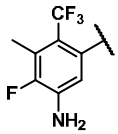
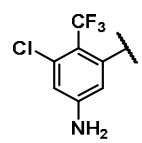
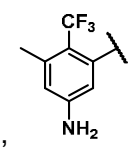
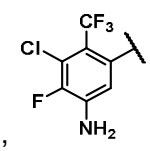
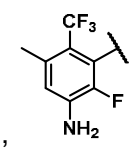
49. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,

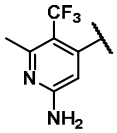
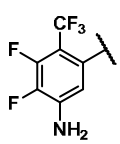
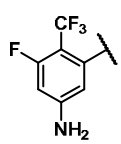
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

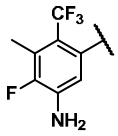
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

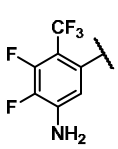
 ,  ,  , y  .

50. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B7}$ es  .

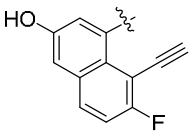
51. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 44, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  ,  ,  ,

 ,  , y  .

52. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 44, en donde $R^{B7}$ es  .

53. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 44, en donde $R^{B7}$ es  .

54. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 44, en

donde $R^{B7}$ es  .

55. El compuesto, sal, o solvato de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B8}$ se selecciona independientemente de hidrógeno y halógeno.

56. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B8}$ es halógeno.

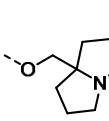
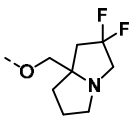
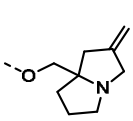
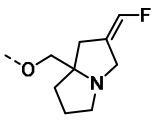
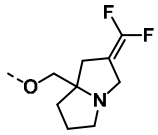
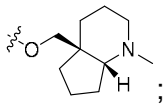
57. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde:

$R^{B6}$ es halógeno;

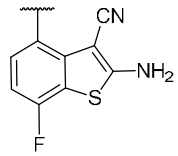
$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y

$R^{B8}$ es halógeno.

58. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 36, en donde:

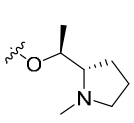
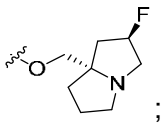
$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  ;

$R^{B6}$ es halógeno;

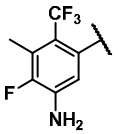
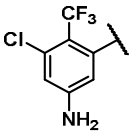
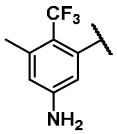
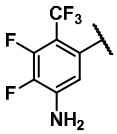
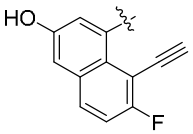
$R^{B7}$ es  ; y

$R^{B8}$ es halógeno.

59. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1 a 36, en donde:

$R^{B2}$ se selecciona de  y  ;

$R^{B6}$ es halógeno;

$R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , y  ; y

$R^{B8}$ es halógeno.

60. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 9 o 17 a 59, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

61. Un método para tratar el cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 9 o 17 a 59, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

62. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende una proteína mutante Ras, el método que comprende: inhibir la proteína mutante Ras de dicho sujeto mediante la administración a dicho sujeto de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 9 o 17 a 59, en donde el compuesto se caracteriza porque al entrar en contacto con la proteína mutante Ras, dicha proteína mutante Ras exhibe un resultado de señalización Ras reducida.

63. El método de la modalidad 61 o 62, en donde el cáncer es un tumor sólido o un cáncer hematológico.

64. Un método para reducir la salida de señalización de una proteína Ras, que comprende poner en contacto una proteína Ras con una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 17 a 59, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al reducir de este modo la salida de señalización de la proteína Ras.

65. El método de la modalidad 64, en donde el compuesto se une covalente o no covalentemente a la proteína Ras, al reducir de este modo la salida de señalización de la

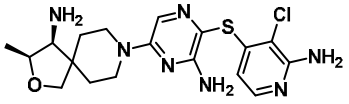
proteína Ras.

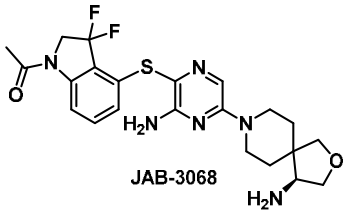
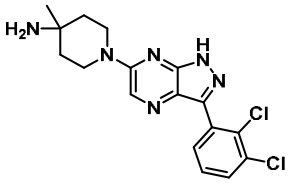
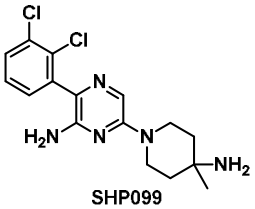
66. Un método para inhibir el crecimiento celular, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 1 a 9 o 17 a 59, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una célula que expresa una proteína Ras, al inhibir de este modo el crecimiento de dichas células.

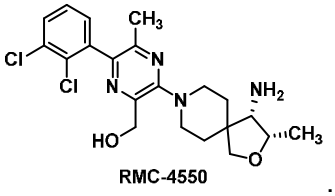
67. El método de cualquiera de las modalidades 61 a 66, que comprende administrar un agente adicional.

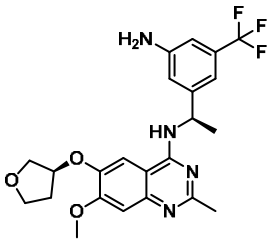
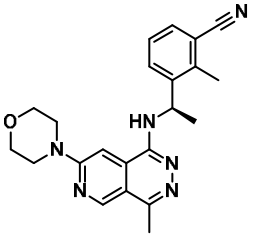
68. El método de la modalidad 67, en donde el agente adicional comprende (1) un inhibidor de MEK; (2) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y/o mutantes de este; (3) un agente inmunoterapéutico; (4) un taxano; (5) un antimetabolito; (6) un inhibidor de FGFR1 y/o FGFR2 y/o FGFR3 y/o mutantes de este; (7) un inhibidor de cinasa mitótica; (8) un fármaco antiangiogénico; (9) un inhibidor de topoisomerasa; (10) un compuesto que contiene platino; (11) un inhibidor de c-MET y/o mutantes de este; (12) un inhibidor de BCR-ABL y/o mutantes de este; (13) un inhibidor de ErbB2 (Her2) y/o mutantes de este; (14) un inhibidor de AXL y/o mutantes de este; (15) un inhibidor de NTRK1 y/o mutantes de este; (16) un inhibidor de RET y/o mutantes de este; (17) un inhibidor de A-Raf y/o B-Raf y/o C-Raf y/o mutantes de este; (18) un inhibidor de ERK y/o mutantes de este; (19) un inhibidor de MDM2; (20) un inhibidor de mTOR; ; (21) un inhibidor de IGF1/2 y/o IGF1-R; (22) un inhibidor de CDK9; (23) un inhibidor de farnesil transferasa; (24) un inhibidor de la vía SHIP; (25) un inhibidor de SRC; (26) un inhibidor de JAK; (27) un inhibidor de PARP, (28) un inhibidor de ROS1; (29) un inhibidor de la vía SHP; (30) un inhibidor de Src, FLT3, HDAC, VEGFR, PDGFR, LCK, Bcr-Abl o AKT; (31) un inhibidor del mutante KRAS G12C; (32) un inhibidor de SHC; (33) un inhibidor de GAB; (34) un inhibidor de PI-3 cinasa; (35) un inhibidor de MARPK; (36) un inhibidor de CDK4/6; (37) un inhibidor de MAPK; (38) un inhibidor de SHP2; (39) un agente de bloqueo inmunitario de puntos de control; (40) un inhibidor de SOS1; o (41) un inhibidor de SOS2.

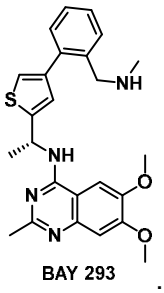
69. El método de la modalidad 67, en donde el agente adicional comprende un inhibidor de

SHP2 seleccionado de RMC-4630, ERAS-601, 
TNO155
,

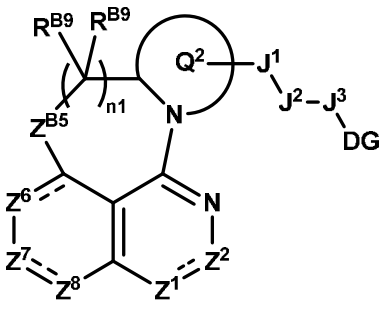

JAB-3068
, 
IACS-13909/BBP-398
, 
SHP099
, y


RMC-4550
.

70. El método de la modalidad 67, en donde el agente adicional comprende un inhibidor de SOS seleccionado deRMC-5845, BI-1701963, 
BI-3406
, 
MRTX0902
, y


BAY 293
.

71. Un compuesto de la Fórmula (A0):



(A0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se

sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -

$C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de

2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

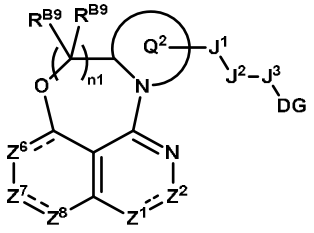
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

72. Un compuesto de Fórmula (A):




(A),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -

$C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

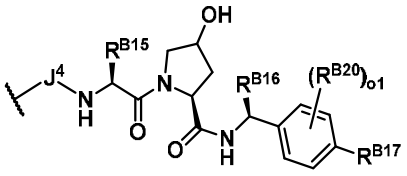
------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

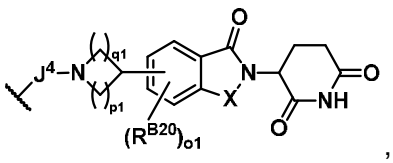
73. El compuesto, sal o solvato de una cualquiera de las modalidades 71 o 72, en donde el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL (ubiquitina ligasa de von-Hippel-Lindau), WWP1, WWP2, Parkin, MKRN1, CMA (autofagia mediada por chaperonas), SCFb-TRCP (Skip-Cullin-F box (Beta-TRCP) complejo de ubiquitina), b-TRCP (proteína que contiene repetición de transducción b), cIAP1 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 1), APC/C (ciclosoma/complejo promotor de anafase),

CRBN (cereblon), CUL4-RBX1-DDB1-CRBN ($CRL4^{CRBN}$) ubiquitina ligasa, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4, SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, avadomida, iberdomida y CC-885.

74. El compuesto, sal o solvato de una cualquiera de las modalidades 71 o 72, en donde el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6, y UFC1.

75. El compuesto, sal, o solvato de una cualquiera de las modalidades 71 a 74, en donde DG se selecciona de:



and


,

en donde:

$J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$ y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$ y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

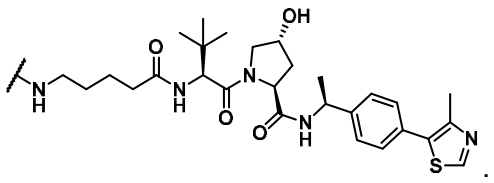
$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$ y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$ y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

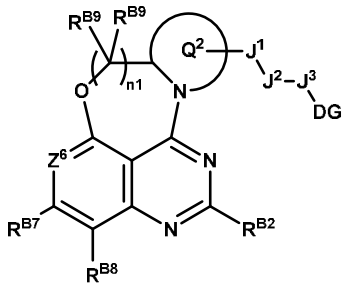
o1 se selecciona de 0, 1 y 2;

p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2 y 3; y

X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

76. El compuesto, sal, o solvato de una cualquiera de las modalidades 71 a 75, en donde DG es  .

77. El compuesto, sal o solvato de la modalidad 71, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (A-1):


(A-1),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

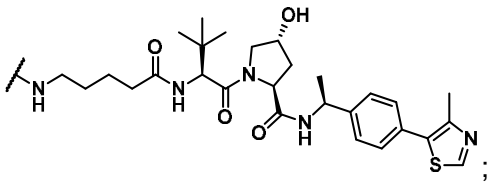
$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, y $-C(O)N(R^{B12})-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, , en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es  ;

n1 es 1;

$R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), -O(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 5 miembros)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 10 miembros), o -O(alquileno $C_{1-3}$)-(cicloalquilo $C_{3-4}$)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde alquileno $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-4}$, heterociclo de 4 a 5 miembros, y heterociclo de 4 a 10 miembros cada uno se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -O-(cicloalquilo $C_{3-4}$), $-NH_2$, -NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, y $=C(R^{B21})_2$;

$R^{B6}$ es halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y metilo;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

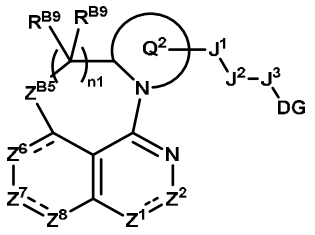
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y $C_{1-3}$;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

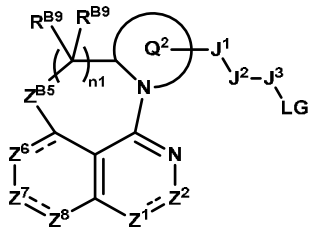
78. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula (A0):



(A0),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a0):



(a0),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A0), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, -

$P(O)R^{B12}N(R^{B12})$-, -$OS(O)_2$-, -OS(O)-, -$OP(O)R^{B12}$-, -$S(O)_2O$-, -S(O)O-, y -$P(O)R^{B12}O$-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo

$C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6

miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

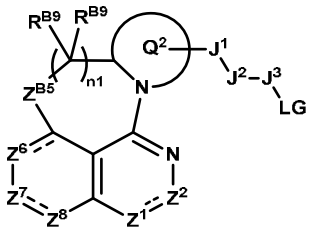
$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$,

haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

79. Un compuesto de la Fórmula (a0):




(a0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de C($R^{B9}$)$_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)S(O)$_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -OS(O)$_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, -

$C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a

10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales

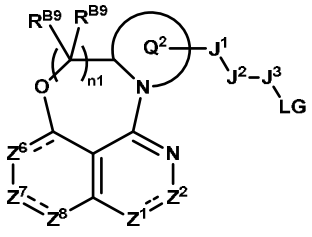
se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

80. Un compuesto de Fórmula (a):




(a),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y N($R^{B1b}$);

$Z^2$ se selecciona de C($R^{B2}$) y C(O);

$Z^6$ se selecciona de C($R^{B6}$), C($R^{B6}$)$_2$, N y N($R^{B6b}$);

$Z^7$ se selecciona de C($R^{B7}$) y N($R^{B7b}$);

$Z^8$ se selecciona de C($R^{B8}$), C($R^{B8}$)$_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, -C(O)N($R^{B12}$)-, -S-, -S(O)$_2$-, -S(O)-, -P(O)$R^{B12}$-, -N($R^{B12}$)S(O)$_2$-, -N($R^{B12}$)S(O)-, -N($R^{B12}$)P(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$N($R^{B12}$)-, -S(O)N($R^{B12}$)-, -P(O)$R^{B12}$N($R^{B12}$)-, -OS(O)$_2$-, -OS(O)-, -OP(O)$R^{B12}$-, -S(O)$_2$O-, -S(O)O-, y -P(O)$R^{B12}$O-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros,

heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y $-N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2

de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12

miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

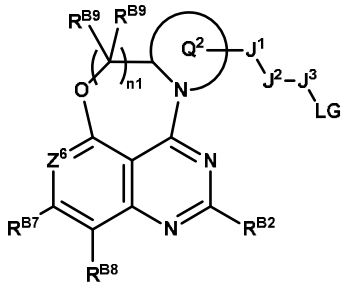
$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

81. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 o 73 a 79, en donde $Z^{B5}$ es $C(R^{B9})_2$.

82. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 81, en donde n1 es 1.

83. El compuesto, sal o solvato de una cualquiera de las modalidades 79 u 80, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (a-1):




(a-1),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de

3 a 6 miembros, -O-, -N($R^{B12}$)-, -C(O)-, -N($R^{B12}$)C(O)-, y -C(O)N($R^{B12}$)-, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, , en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)- y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de -$OS(O)_2R^{B4}$;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{2-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{2-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

n1 es 1;

$R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), -O(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 5 miembros)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 10 miembros), o -O(alquileno $C_{1-3}$)-(cicloalquilo $C_{3-4}$)-(alquileno $C_{1-3}$)-(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde alquileno $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-4}$, heterociclo de 4 a 5 miembros, y heterociclo de 4 a 10 miembros cada uno se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3}$, haloalcoxi $C_{1-3}$, -O-(cicloalquilo $C_{3-4}$), -$NH_2$,

-NH(alquilo $C_{1-3}$), -N(alquilo $C_{1-3}$)$_2$, y =C($R^{B21}$)$_2$;

$R^{B6}$ es halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B8}$ es halógeno;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y metilo;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -O$R^{B22}$, -S$R^{B22}$, -N($R^{B22}$)($R^{B23}$), =N$R^{B22}$, =C($R^{B21}$)$_2$, -C(O)O$R^{B22}$, -OC(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)O$R^{B22}$, -N($R^{B22}$)S(O)$_2$$R^{B22}$, -C(O)$R^{B22}$, -S(O)$R^{B22}$, -OC(O)$R^{B22}$, -C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -C(O)C(O)N($R^{B22}$)($R^{B23}$), -N($R^{B22}$)C(O)$R^{B22}$, -S(O)$_2$$R^{B22}$, -S(O)(N$R^{B22}$)$R^{B22}$, -S(O)$_2$N($R^{B22}$)($R^{B23}$)-, y -S(=O)(=N$R^{B22}$)N($R^{B22}$)($R^{B23}$); en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo

de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

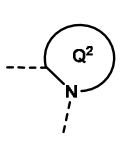
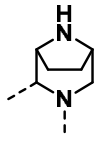
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y $C_{1-3}$;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

84. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 83, en donde $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$.

85. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 84, en donde  es  , que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

86. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 85, en donde:

$Z^1$ es N, $Z^2$ es $C(R^{B2})$, $Z^6$ es $C(R^{B6})$, $Z^7$ es $C(R^{B7})$, y $Z^8$ es $C(R^{B8})$;

$Z^1$ es N, $Z^2$ es $C(R^{B2})$, $Z^6$ es N, $Z^7$ es $C(R^{B7})$, y $Z^8$ es $C(R^{B8})$;

$Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$)$_2$, $Z^7$ es N($R^{B7b}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$)$_2$; o

$Z^1$ es N($R^{B1b}$), $Z^2$ es C(O), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es N.

87. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 86, en donde $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$).

88. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 86, en donde $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es N, $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$).

89. El compuesto, sal, solvato o métodos de una cualquiera de las modalidades 71 a 88, en donde $J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros y -C(O)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

90. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 89, en donde $J^1$ es -C(O)-.

91. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 90, en donde $J^2$ es un enlace.

92. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 91, en donde $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

93. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 88, en donde:

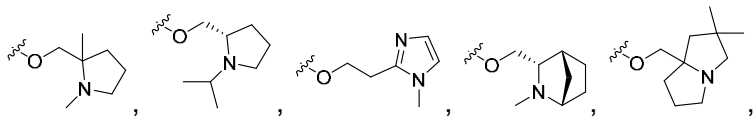
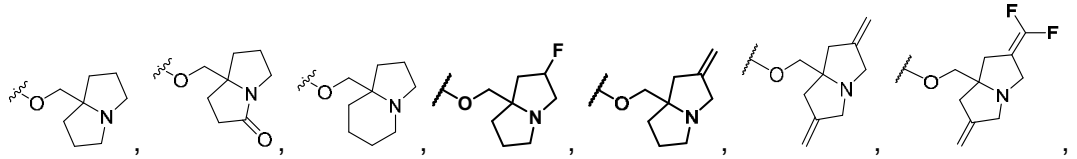
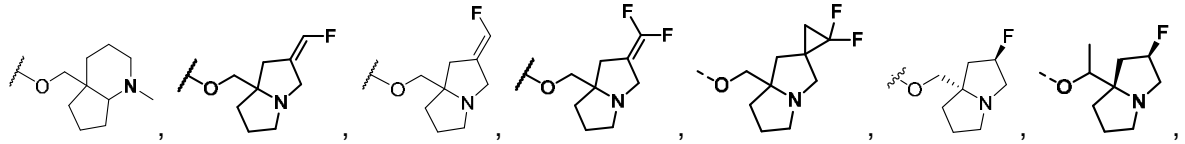
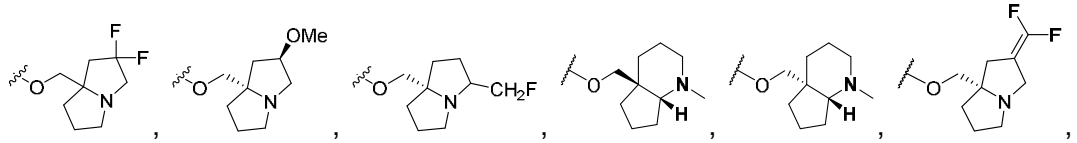
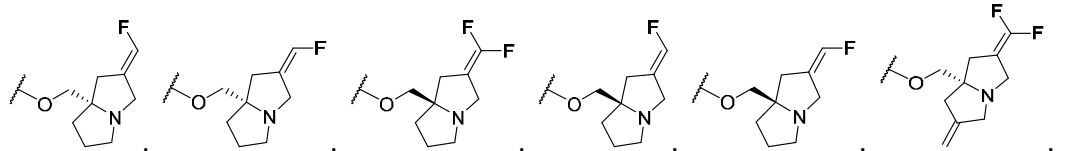
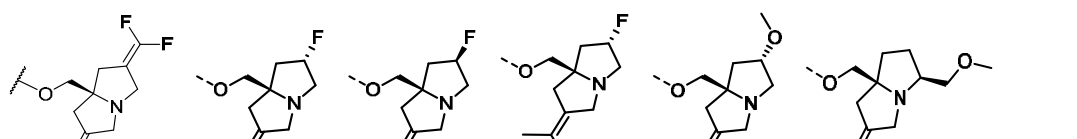
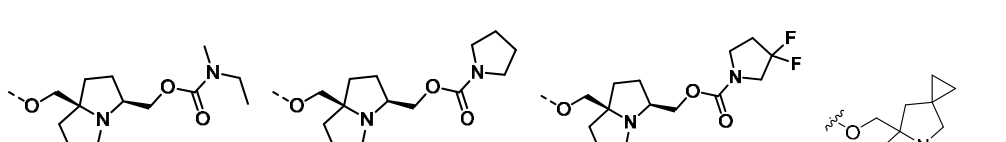
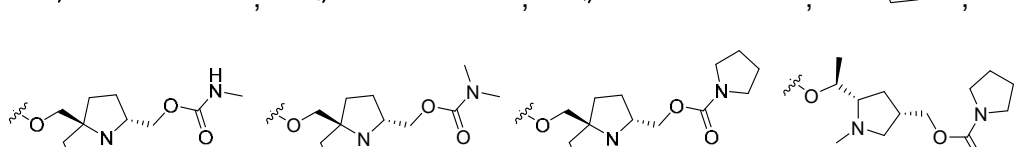
$J^1$ es -C(O)-;

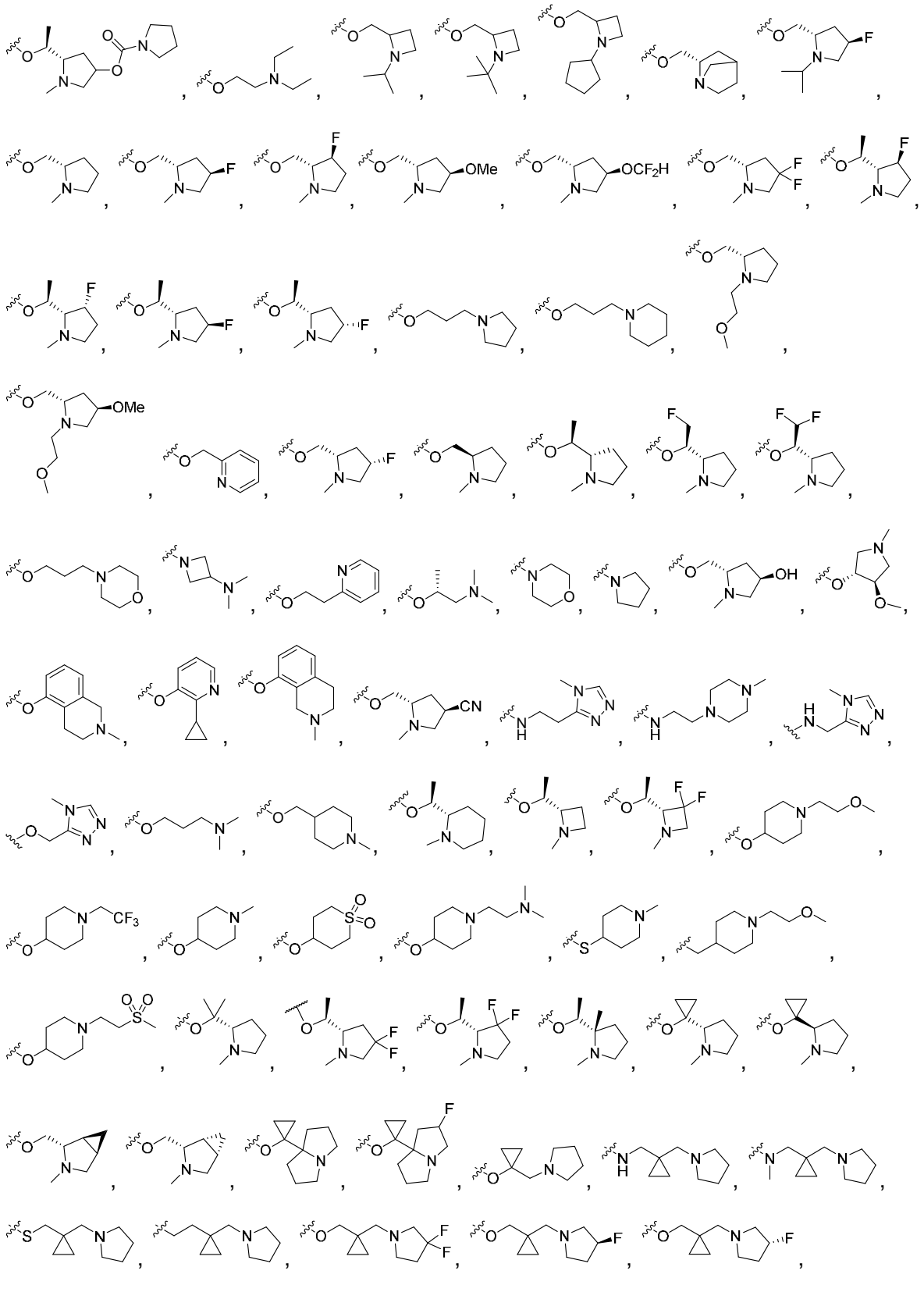
$J^2$ es un enlace; y

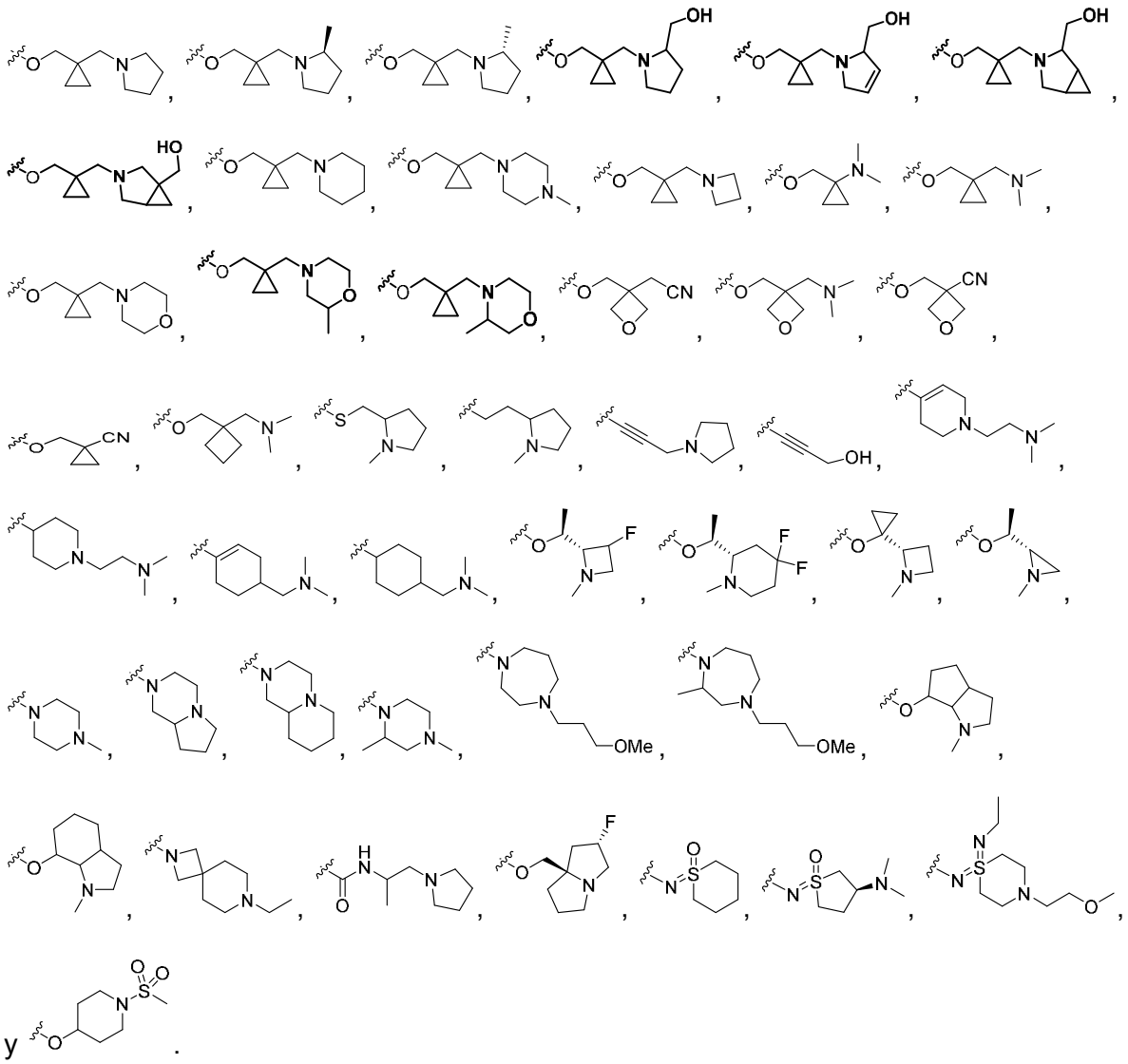
$J^3$ es alquileno $C_{1-6}$.

94. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 93, en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y =C($R^{B21}$)$_2$,

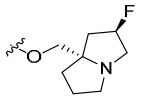
y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y alquilo $C_{1-3}$.

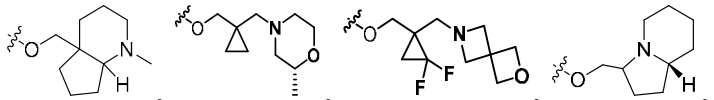
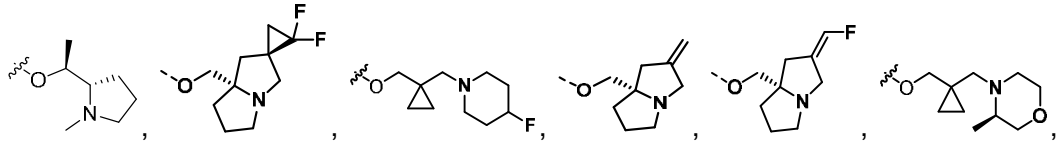
95. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 93, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , y .

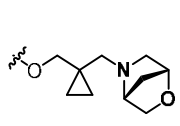
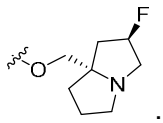


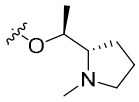


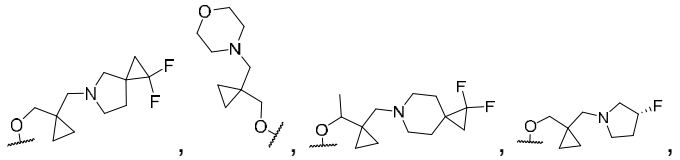
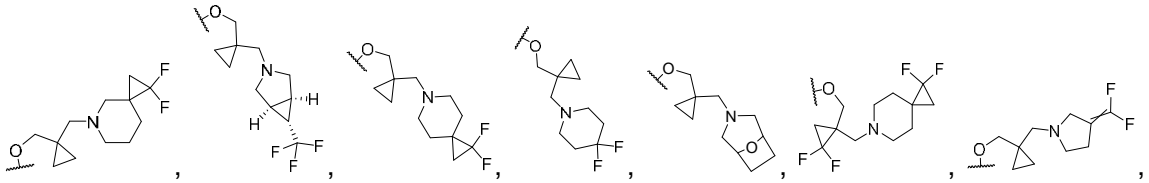
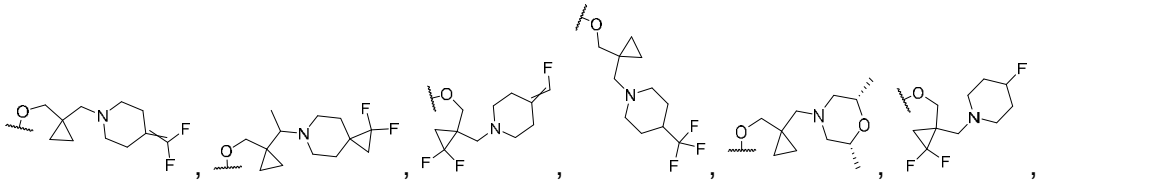
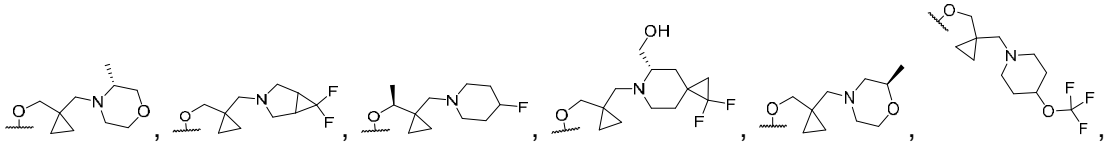
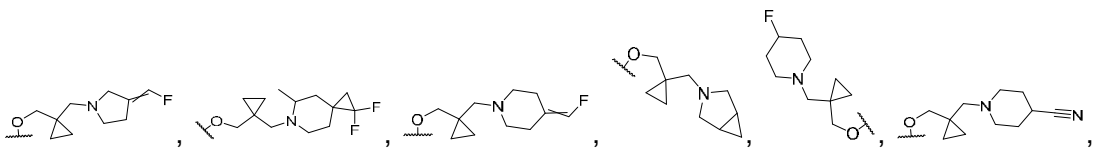
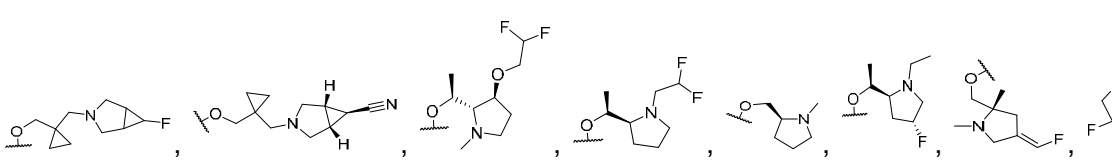
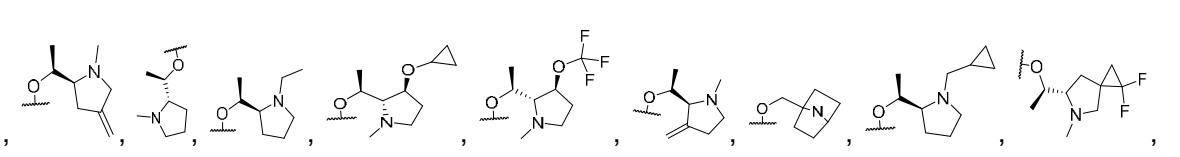
y .

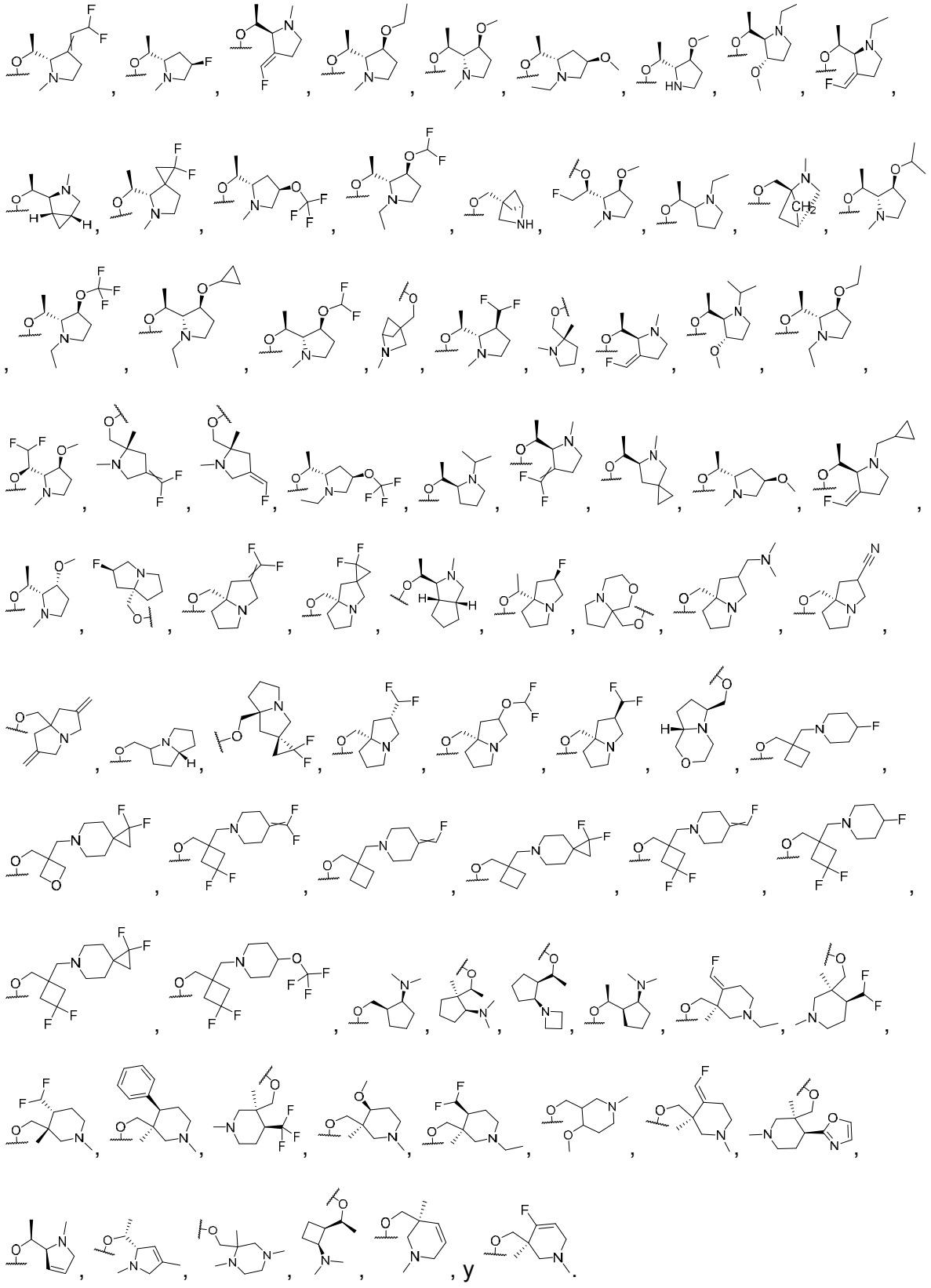
96. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 93, en donde $R^{B2}$ es  .

97. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 93, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  , 

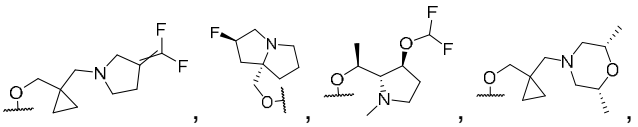
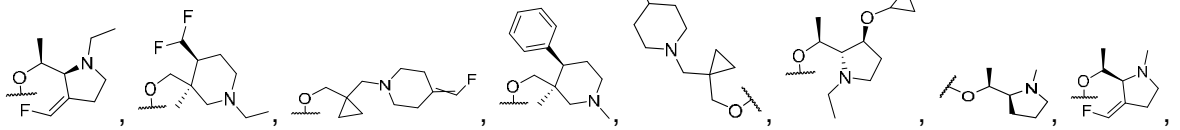
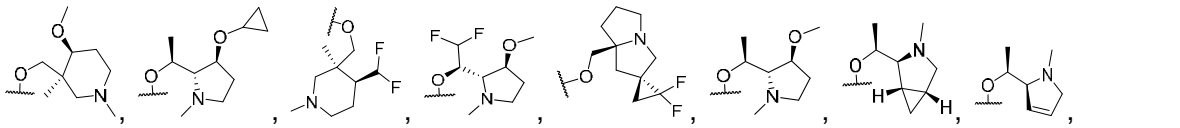
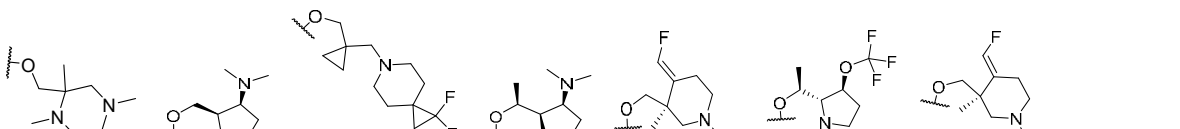
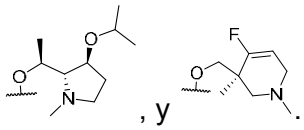
 , y  .

98. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 93, en donde $R^{B2}$ es  .

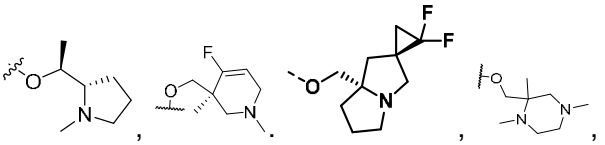
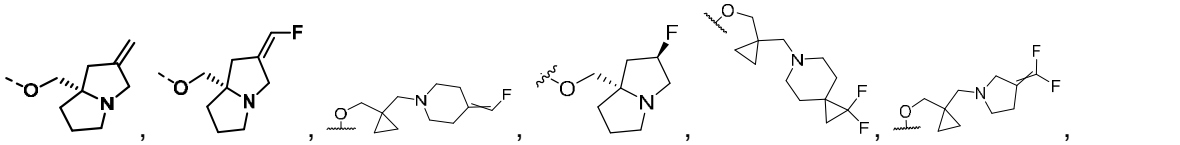
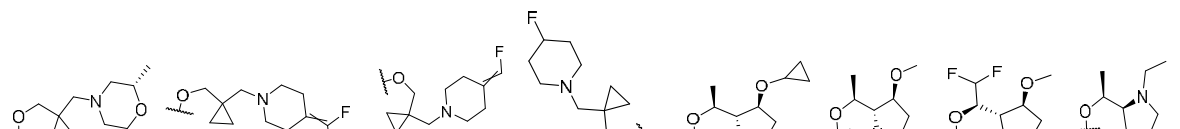
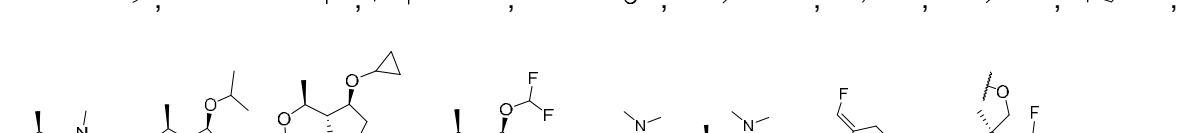
99. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 93, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

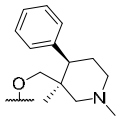
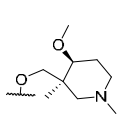
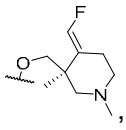
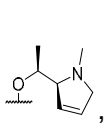
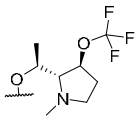


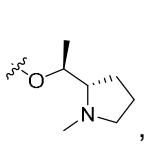
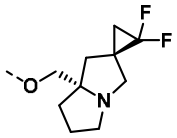
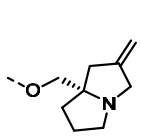
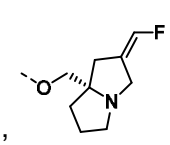
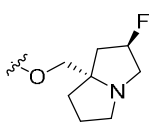
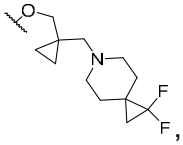
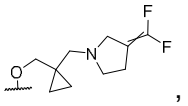
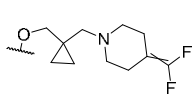
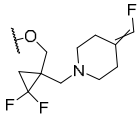
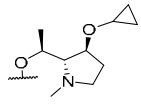
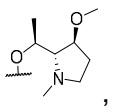
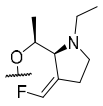
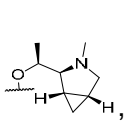
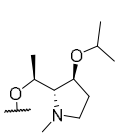
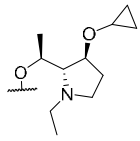
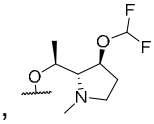
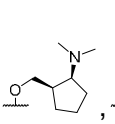
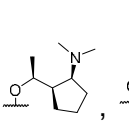
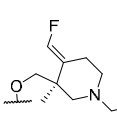
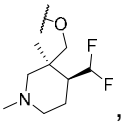
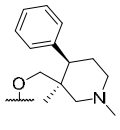
100. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 71

a 93, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , y  .

101. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71

a 93, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  .

 ,  ,  ,  , y  .

102. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 93, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

103. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 102, en donde $R^{B6}$ es halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$.

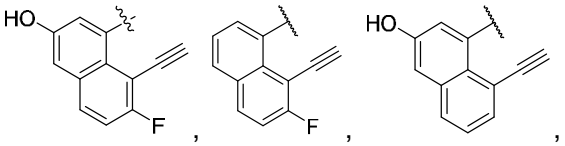
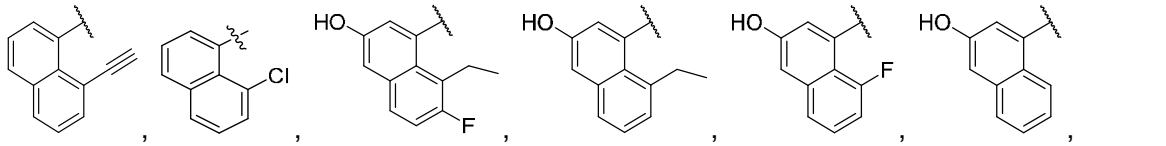
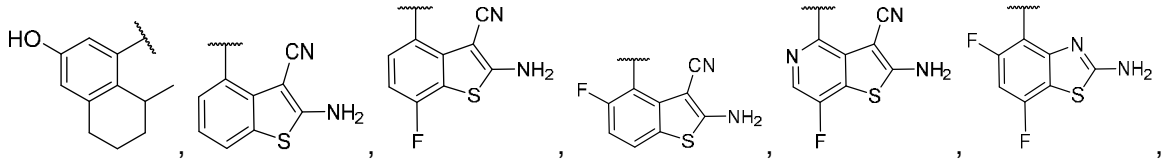
104. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

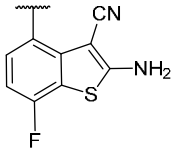
105. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 104, en donde $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

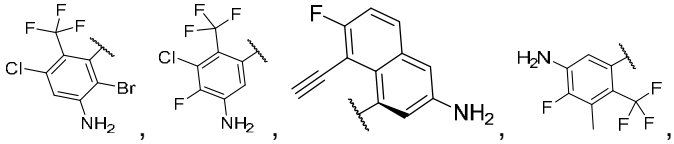
106. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 105, en donde $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$,

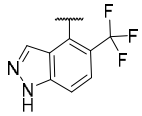
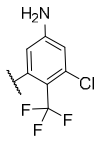
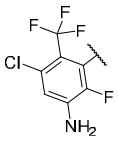
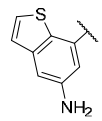
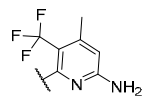
alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-6}$.

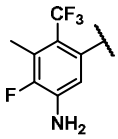
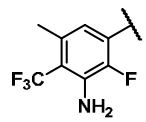
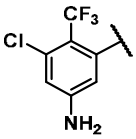
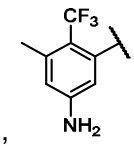
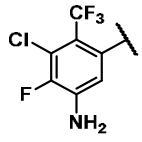
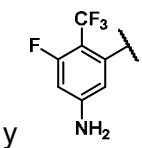
107. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 106, en donde $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CF_3$, -C≡CH, -OH, $-NH_2$, y -ciclopropilo.

108. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 107, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  , , y .

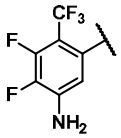
109. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 108, en donde $R^{B7}$ es  .

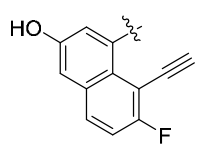
110. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  ,

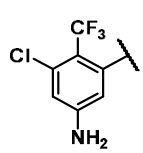
 ,  ,  ,  , y  .

111. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , , , , y  .

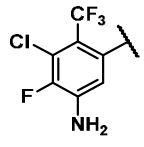
112. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde $R^{B7}$ es .

113. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde $R^{B7}$ es  .

114. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde $R^{B7}$ es  .

115. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde $R^{B7}$ es  .

116. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71

a 103, en donde $R^{B7}$ es  .

117. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 116, en donde $R^{B8}$ es halógeno.

118. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 116, en donde $R^{B8}$ es fluoro.

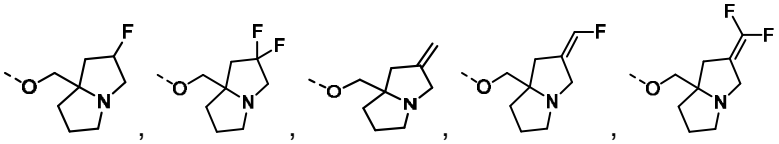
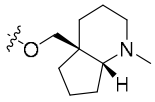
119. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde:

$R^{B6}$ es halógeno;

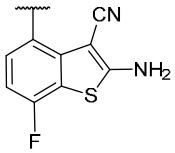
$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y

$R^{B8}$ es halógeno.

120. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 103, en donde:

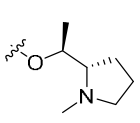
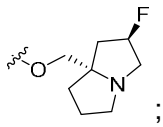
$R^{B2}$ se selecciona de  , y  ;

$R^{B6}$ es halógeno;

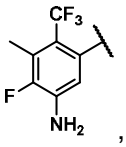
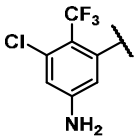
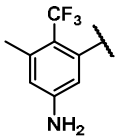
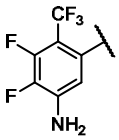
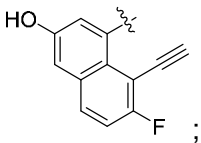
$R^{B7}$ es  ; y

$R^{B8}$ es halógeno.

121. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 93, en donde:

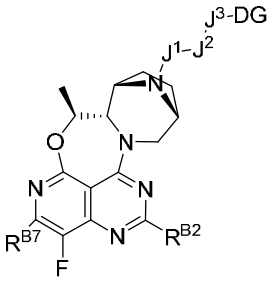
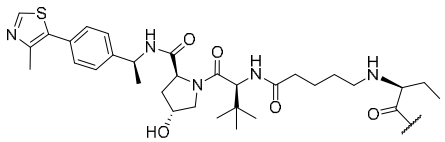
$R^{B2}$ se selecciona de  y  ;

$R^{B6}$ es halógeno;

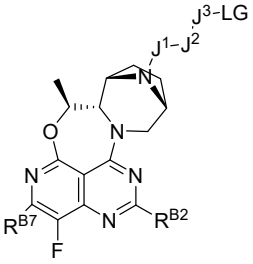
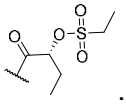
$R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , y  ; y

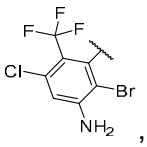
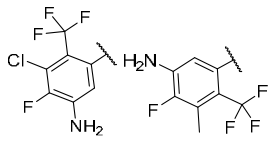
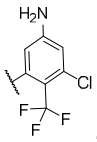
$R^{B8}$ es halógeno.

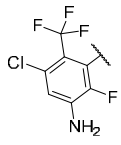
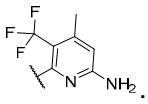
122. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71 a 78, 81, 82, 84 a 86, u 88 a 121, en donde el compuesto de la Fórmula (A0) o (A), tiene la fórmula:

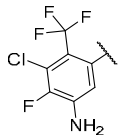
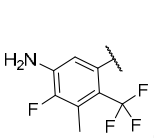
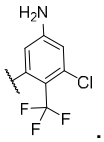
 (A-7), en donde:-$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  .

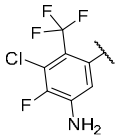
123. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 78 a 86, u 88 a 121, en donde el compuesto de la Fórmula (a0) o (a), tiene la fórmula:

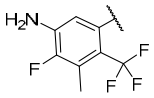
 (a-7), en donde -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  .

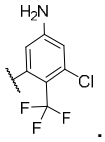
124. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las modalidades 122 a 123, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,

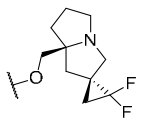
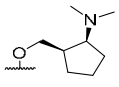
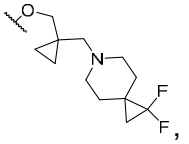
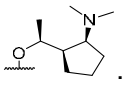
 , y  .

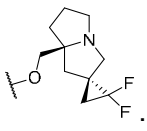
125. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 122 o 123, en donde $R^{B7}$ se selecciona de   , y  .

126. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 122 o 123, en donde $R^{B7}$ es  .

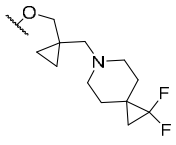
127. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 122 o 123, en donde $R^{B7}$ es  .

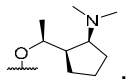
128. El compuesto, sal, solvato, o método de la modalidad 122 o 123, en donde $R^{B7}$ es  .

129. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 122 a 128, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  , y  .

130. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 122 a 128, en donde $R^{B2}$ es  .

131. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 122

a 128, en donde $R^{B2}$ es  .

132. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 122 a 128, en donde $R^{B2}$ es  .

133. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 71, 78 y 79, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1.

134. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades 71 a 77 o 79 a 133, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

135. Un método para tratar el cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 71 a 77 o 79 a 133, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

136. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende una proteína mutante Ras, el método que comprende: inhibir la proteína mutante Ras de dicho sujeto mediante la administración a dicho sujeto de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 71 a 77 o 79 a 133, en donde el compuesto se caracteriza porque al entrar en contacto con la proteína mutante Ras, dicha proteína mutante Ras exhibe un resultado de señalización Ras reducida.

137. El método de la modalidad 135 o 136, en donde el cáncer es un tumor sólido o un cáncer hematológico.

138. Un método para reducir la salida de señalización de una proteína Ras, que comprende poner en contacto una proteína Ras con una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 71 a 77 o 79 a 133, o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable de este, al reducir de este modo la salida de señalización de la proteína Ras.

139. El método de la modalidad 138, en donde el compuesto se une covalente o no covalentemente a la proteína Ras, al reducir de este modo la salida de señalización de la proteína Ras.

140. Un método para inhibir el crecimiento celular, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las modalidades 71 a 77 o 79 a 133, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una célula que expresa una proteína Ras, al inhibir de este modo el crecimiento de dichas células.

141. El método de cualquiera de las modalidades 135 a 140, que comprende administrar un agente adicional.

## EJEMPLOS

**[401]** Los siguientes ejemplos se proporcionan solo para fines ilustrativos y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tal como reactivos, materiales de partida y solventes, se compraron de proveedores comerciales, tal como Sigma-Aldrich, VWR y similares, y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las reacciones se monitoreó por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida analítica de alto rendimiento (HPLC anal.), y espectrometría de masas, cuyos detalles se pueden proporcionar en ejemplos específicos.

**[402]** Las reacciones se trabajaron como se describe específicamente en cada preparación; comúnmente, las mezclas de reacción se purificaron mediante extracción y otros métodos de purificación tal como cristalización dependiente de temperatura y solvente, y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron rutinariamente por HPLC preparativa, por ejemplo, usando rellenos de columna Microsorb C18 o Microsorb BDS y eluyentes convencionales. El progreso de las reacciones se monitoreó habitualmente por espectrometría

de masas por cromatografía líquida (LCMS). La caracterización de los isómeros se realizó habitualmente mediante espectroscopía de efecto Overhauser Nuclear (NOE). La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo de forma rutinaria mediante espectrometría de masas y/o espectroscopía RMN $^1$H. Para la medición de RMN, las muestras se disolvieron en solvente deuterado ($CD_3OD$, $CDCl_3$, o DMSO-$d_6$).

**[403]** **Ejemplo 1**: Síntesis del compuesto

**[404]** **Ejemplo 1a:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(317A)**

**[405]** Etapa 1: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,24 mmol) y (1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metanol (90 mg, 0,37 mmol) en tolueno (2 ml) se agregó t-BuONa (60 mg, 0,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 1,5 horas, se inactivó con solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 1070,8 $[M+H]^+$.

**[406]** Etapa 2: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-

((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,06 mmol) y CsF (91 mg, 0,6 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 30 °C durante 2 horas en nitrógeno. La mezcla se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM:MeOH=10:1) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 914,4 $[M+H]^+$.

**[407]** Etapa 3: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,05 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 hora en nitrógeno y se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM: MeOH=10:1 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-amina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 714,3 $[M+H]^+$.

**[408]** Etapa 4: Una solución de 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-amina (25 mg, 0,04

mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (7 mg, 0,04 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Luego se añadió DMTMM (12 mg, 0,06 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (317) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 892,6 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,83 – 7,71 (m, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 1H), 7,15 – 6,85 (m, 2H), 5,65 – 5,61 (d, J = 16 Hz, 2H), 5,40 – 5,27 (m, 2H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,68 – 4,52 (m, 2H), 4,36 – 4,22 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 1H), 3,96 – 3,83 (m, 2H), 2,48 – 2,26 (m, 6H), 2,10 – 1,69 (m, 7H), 1,61 – 1,44 (m, 7H), 1,34 – 1,15 (m, 6H), 1,05 – 0,95 (m, 3H), 0,66 (s, 2H), 0,44 (s, 2H).

**[409]** Etapa 5: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agregó (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA, y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**317A**).

**[410]** **Ejemplo 1b:** Síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(((2S)-1-((8S,8aS,9S,12R)-5-(2-amino-3-

ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8-metil-8a,9,10,11,12,13-hexahidro-8H-9,12-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(324A)**.

**[411]** Etapa 1: A una solución de (1S,2S,5R)-2-((S)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (556,31 mg, 2,17 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaH (1,74 g, 43,33 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió (R)-(4-(6-cloro-5,8-difluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)quinazolin-7-il)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)carbamato de terc-butilo (1,2 g, 2,17 mmol) en DMF (15 ml) a la mezcla anterior a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por columna rápida (MeOH/$CH_2Cl_2$ = 0~14 %, 50 ml/min) para dar (1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-(R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)quinazolin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 789,4 $[M+H]^+$.

**[412]** Etapa 2: Se añadió una solución del compuesto (1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)quinazolin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 1,90 mmol) en DCM (15 ml) a PyBOP (750 mg, 2,95 mmol) y DIEA (510 mg, 3,95 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por columna rápida

(EtOAc/éter de petróleo= 0~20 %) para dar (5S,5aS,6S,9R)-2-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-5-metil-13-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro. MS m/z (ESI): 771,0 $[M+H]^+$.

**[413]** Etapa 3: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-5-metil-13-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,30 mmol) en DCM (15 ml) se añadió m-CPBA (335,61 mg, 1,94 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó con solución saturada de $Na_2SO_3$ (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3) y los extractos se secaron sobre $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (5S,5aS,6S,9R)-2-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-5-metil-13-(metilsulfinil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo. MS m/z (ESI): 787,0 $[M+H]^+$.

**[414]** Etapa 4: A una solución de [(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidropirrolizin-7a-il]metanol (404,43 mg, 2,54 mmol) en tolueno (5 ml) se agregó t-BuOK (712,63 mg, 6,35 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Se añadió (5S,5aS,6S,9R)-2-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-5-metil-13-(metilsulfinil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,27 mmol) en tolueno a 0 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$. Se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante columna rápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 0~65 %) para dar (5S,5aS,6S,9R)-2-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-

5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro. MS m/z (ESI): 882,4 $[M+H]^+$.

**[415]** Etapa 5: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolina-15-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 0,679 mmol) en $CH_2Cl_2$ (8 ml) se agregó TFA (1,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna C18 (MeCN/$H_2O$ = 65 %, $NH_4HCO_3$) para dar (R)-2-amino-4-((5S,5aS,6S,9R)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 682,2 $[M+H]^+$.

**[416]** Etapa 6: Una solución de (R)-2-amino-4-((5S,5aS,6S,9R)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo (400 mg, 0,586 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)propanoico (138,88 mg, 0,762 mmol) en NMP (8 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, luego se añadió DMTMM (243,39 mg, 0,880 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se añadió gota a gota a $NaHCO_3$ saturado (40 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-((R)-2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo) (324) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 847,3

$[M+H]^+$; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (s, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 2H), 5,57 – 5,44 (m, 1H), 5,39 – 5,19 (m, 2H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,26 – 3,94 (m, 3H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 3,27 – 2,97 (m, 4H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,22 – 1,70 (m, 10H), 1,61 – 1,44 (m, 6H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).

**[417]** Etapa 7: A una solución de etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-((R)-2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-3-cloro-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-ilo (112) se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida y DIEA en THF con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(((2S)-1-((8S,8aS,9S,12R)-5-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8-metil-8a,9,10,11,12,13-hexahidro-8H-9,12-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-15-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(324A)**.

**[418]** **Ejemplo 1c:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**333A**)

**[419]** Etapa 1: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3.9 mmol) y (1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metanol (1,55 g, 7,8 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó t-BuONa (936 mg, 9,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La reacción

se inactivó mediante solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (30 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 633,1 $[M+H]^+$.

**[420]** Etapa 2: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,58 mmol) en THF seco (10 ml) y $H_2O$ (2 ml) se agregó ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (787 mg, 1,58 mmol), $K_3PO_4$ (1,68 g, 7,9 mmol) a 25 °C en argón. Luego se añadió Catacxium A Pd G3 (243 mg, 0,32 mmol), la mezcla se esparció con argón a 25 °C durante 3 veces. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h en argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con salmuera (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa (1 % de $NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI):1050,6 $[M+H]^+$.

**[421]** Etapa 3: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-

ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 0,76 mmol) en TFA (8 ml) se agitó a 30 °C durante 1 hora en nitrógeno. La reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La solución se extrajo con DCM: MeOH=10:1 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM:$NH_3$:MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 709,8 $[M+H]^+$.

**[422]** Etapa 4: Una solución de 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (150 mg, 0,21 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (54 mg, 0,28 mmol) en NMP (2 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió DMTMM (88 mg, 0,32 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo (333) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 888,2$[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,80 – 6,37 (m, 3H), 5,40 – 5,12 (m, 2H), 4,86 – 4,47 (m, 3H), 4,39 – 4,19 (m, 2H), 4,16 – 3,87 (m, 1H), 3,55 – 3,36 (m, 4H), 3,24 – 2,99 (m, 1H), 2,86 – 2,72 (m, 2H), 2,36 – 2,22 (m, 2H), 2,05 – 1,68 (m, 6H),

1,62 – 1,46 (m, 5H), 1,35 – 1,26 (m, 3H), 1,08 – 0,92 (m, 9H), 0,65 (s, 2H), 0,43 (s, 2H).

**[423]** Etapa 5: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**333A**).

**[424]** **Ejemplo 1d:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(336A)**

**[425]** Etapa 1: A una solución de 1-(terc-butil) 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (20 g, 81,63 mmol, 1 eq) en acetato de etilo (450 ml) y AgOTf (60 g, 244,9 mmol, 3 eq), KF (18,4 g, 326,52 mmol, 4 eq), selectfluor (42 g, 122,45 mmol, 1,5 eq), 2-fluoropiridina (20 ml, 244,9 mmol, 3 eq), $TMSCF_3$ (35,2 ml, 244,9 mmol, 33 eq) se agregó a 0 °C. La mezcla de reacción agitada a 50 °C durante 48 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (petróleo:acetato de etilo de 0 % a 15 %) para proporcionar el producto deseado 1-(terc-butilo) 2-metil (2S,4R)-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato como líquido amarillo. $^1H$ NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,8 (1 H, brs); 4,47 (1 H, m), 3,76 (5 H, m), 2,5 (1 H, m), 2,25 (1 H, m), 1,45 (9 H, s)

**[426]** Etapa 2: A una solución de 1-(terc-butilo) 2-metil (2S,4R)-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (10 g, 31,9 mmol) en MeOH/$H_2O$ (100 ml/50 ml) se agregó LiOH (6,7 g, 159,7 mmol). Después de agitarse durante 1 hora a 60 °C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa acuosa se ajustó a pH ~ 2 con 2M HCl y se extrajo con acetato de etilo (200 ml×3). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-2-carboxílico que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,5 (1 H, brs); 5,05 (1 H, s), 4,15 (1 H, m), 3,55 (2 H, m), 2,55 (2 H, m), 2,2 (1 H, m), 1,35 (9H, s)

**[427]** Etapa 3: A una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (10 g, 33,4 mmol) en DCM (100 ml) se añadió CDI (8,1 g, 50,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-2-carboxílico (4,9 g, 50,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se extrajo con DCM (200 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida en columna de gel de sílice (petróleo: acetato de etilo= 1:1) para dar el producto deseado (2S,4R)-2-(metoxi(metil)carbamoil)-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 5,05 (1 H, s), 4,75 (1 H, m), 3,75 (3 H, m), 3,65 (2 H, m), 3,15 (3H, s), 2,5 (1H, m), 2,1 (1 H, m), 1,45 (9H, s)

**[428]** Etapa 4: A una solución de (2S,4R)-2-(metoxi(metil)carbamoil)-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,83 mmol) en THF (20 ml) se añadió

MeMgBr (2,5 ml, 7,58 mmol, 3 M) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora, se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida en columna de gel de sílice (petróleo: acetato de etilo = 2:1) para dar el producto deseado (2S,4R)-2-acetil-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 5,0 (1 H, s), 4,3 (1 H, m), 3,55 (2 H, m), 2,45 (1H, m), 2,05 (4 H, m), 1,35 (9H, s)

**[429]** Etapa 5: A una solución de (*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (242 mg, 0,875 mmol) en THF (15 ml) se añadió complejo de sulfuro de borano-metilo (3,1 ml, 6,13 mmol, 2 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de ((2S,4R)-2-acetil-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 4,38 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con MeOH. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida en columna de gel de sílice (petróleo: acetato de etilo= 1:1) para dar el producto deseado (2S,4R)-2-acetil-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

**[430]** Etapa 6: A una solución de (2S,4R)-2-((S)-1-hidroxietil)-4-(trifluorometoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,67 mmol) en THF (5 ml) se añadió $LiAlH_4$ (2,7 ml, 6,69 mmol, 2,5 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etan-1-ol que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[431]** Etapa 7: A una solución de S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etan-1-ol (248 mg, 1,17 mmol) en tolueno (8 ml) se agregó (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-

(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,56 mmol) y t-BuONa (149 mg, 1,56 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM: MeOH= 10:1) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 648,2 $[M+H]^+$.

**[432]** Etapa 8: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,31 mmol) en dioxano (20 ml) y $H_2O$ (4 ml) se agregó ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (231 mg, 0,46 mmol), $Cs_2CO_3$ (303 mg, 0,93 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (72 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (petróleo:acetato de etilo = 2:1) para producir el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 1064,8 $[M+H]^+$.

**[433]** Etapa 9: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-

il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,24 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La solución se extrajo con DCM (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-cloro-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 724,2 $[M+H]^+$.

**[434]** Etapa 10: Una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (90 mg, 0,12 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (32 mg, 0,16 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se añadió DMTMM (52 mg, 0,19 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (336) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 902,7 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,71 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,42 – 5,11 (m, 3H), 4,91 – 4,50 (m, 4H), 4,22-3,82 (m, 1H), 3,46 – 3,32 (m, 3H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 4H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,07 – 1,64 (m, 7H), 1,59 – 1,44 (m, 3H),

1,35 – 1,24 (m, 6H), 1,05 – 0,90 (m, 3H).

**[435]** Etapa 11: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((2S,4R)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**336A**).

**[436]** **Ejemplo 1e:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(338A)**

**[437]** Etapa 1: A una solución de tetrafluoroborato de (fluorometil)trifenil-l4-fosfano (21,1 g, 55,4 mmol) en THF (100 ml) se añadió t-BuOK (55,4 ml, 55,4 mmol) a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C en nitrógeno durante 1 hora. Se añadió 1-(terc-butilo) 3-metil (R)-3-metil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato (10 g, 36,9 mmol) en THF (10 ml) a -70 °C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó en nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc : petróleo = 10:90) para obtener el producto

deseado 3-metil (S,E)-4-(fluorometileno)-3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) como un aceite amarillo como pico 1 como un aceite amarillo.

**[438]** Etapa 2: A una solución de 3-metil (S,E)-4-(fluorometileno)-3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (4,6 g, 16,0 mmol) en dioxano se añadió dioxano de HCl (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó y se extrajo con DCM. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto se filtró y se concentró para dar el producto deseado (S,E)-4-(fluorometileno)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 188,0 $[M+H]^+$

**[439]** Etapa 3: A una solución de (S,E)-4-(fluorometileno)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 16 mmol) y HCHO (2,6 g, 32,1 mmol) en MeOH (30 ml) agitado a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió STAB (6,8 g, 32,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se inactivó con $NaHCO_3$ ac. (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : $NH_3$·MeOH = 90:10) para dar el producto deseado (S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

**[440]** Etapa 4: A una solución agitada de (S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidina-3-carboxilato de metilo (2,76 g, 13,7 mmol) en THF (28 ml) se añadió $LiAlH_4$ (7,1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó con $Na_2SO_4$·$10H_2O$. Luego se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (S,E)-(4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metanol como un aceite amarillo. MS m/z (ESI):174,2 $[M+H]^+$ .

**[441]** Etapa 5: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-

oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,23 mmol) en DCM (4 ml) se agregó m-CPBA (215 mg, 0,69 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se inactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z (ESI): 919,6 $[M+H]^+$.

**[442]** Etapa 6: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,22 mmol) y (S,E)-(4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metanol (76 mg, 0,44 mmol) en tolueno (2 ml) se agregó t-BuONa (52 mg, 0,54 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora, se inactivó por la solución acosa saturada de $NH_4Cl$ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos se combinaron, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 1012,6 $[M+H]^+$.

**[443]** Etapa 7: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-

il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,08 mmol) y CsF (120 mg, 0,79 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno y se inactivó mediante agua (100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo que se usó directamente sin purificación adicional. MS m/z (ESI): 856,4 $[M+H]^+$.

**[444]** Etapa 8: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1 ml) a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno y se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 5-etinil-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-amina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 656,4 $[M+H]^+$.

**[445]** Etapa 9: Una solución de 5-etinil-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-amina (35 mg, 0,05 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (5 mg, 0,03 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 0 °C

durante 5 minutos. Luego se añadió DMTMM (21 mg, 0,08 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (338) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 834,5 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,84 - 7,69 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 6,92 (m, 2H), 6,86 - 6,60 (m, 1H), 5,74 - 5,52 (m, 2H), 5,41 - 5,23 (m, 2H), 4,90 - 4,75 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 3H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,17 - 3,83 (m, 2H), 3,53 - 3,42 (m, 3H), 3,26 - 3,04 (m, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 4H), 2,08 - 1,73 (m, 8H), 1,59 - 1,46 (m, 3H), 1,35 - 1,24 (m, 3H), 1,15 - 1,07 (m, 3H), 1,07 - 0,93 (m, 3H).

**[446]** Etapa 10: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((S,E)-4-(fluorometileno)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**338A**).

**[447]** **Ejemplo 1f:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[b]tiofen-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-

il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(348A)**

**[448]** Etapa 1: A una solución de ácido 7-bromo-5-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1,7 g, 5,6 mmol) en DMSO (20 ml) y ácido acético (0,017 g) se añadió $Ag_2CO_3$ (1,5 g, 5,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se lavó con salmuera (10 ml x 2) y se secó sobre $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en petróleo para dar el producto deseado 7-bromo-5-nitrobenzo[b]tiofeno como aceite amarillo.

**[449]** Etapa 2: A una solución de 7-bromo-5-nitrobenzo[b]tiofeno (0,7 g, 2,7 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (10 ml) se añadió hierro (0,76 g, 13,5 mmol), $NH_4Cl$ (0,43 g, 8,1 mmol) a temperatura ambiente, luego la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ ac. (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml x 2) y se secaron sobre $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, elución con 0-10 % de MeOH en DCM para dar el producto deseado 7-bromobenzo [b]tiofen-5-amina como aceite amarillo. MS m/z (ESI): $(M+H)^+$ 227,9

**[450]** Etapa 3: A una solución de 7-bromobenzo[b]tiofen-5-amina (0,65 g, 2,8 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pin_2B_2$ (1,1 g, 4,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 g ,0,28 mmol), KOAc (0,55 g, 5,6 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno, luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, elución con 0-10 % de MeOH en DCM para dar el producto deseado 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-amina como aceite amarillo. MS m/z (ESI): $(M+H)^+$ 276,1

**[451]** Etapa 4: A una solución de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-amina (140 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y en agua (1 ml) se agregó (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,25 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (29 mg, 0,025 mmol), $Cs_2CO_3$ (163 mg, 0,75 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, luego la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en petróleo para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[b]tiofen-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como aceite amarillo. MS m/z (ESI): $(M+H)^+$ 706,1,

**[452]** Etapa 5: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[b]tiofen-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 0,21 mmol) en DCM (3 ml) se agregó TFA (3 ml) a temperatura ambiente, luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se ajustó pH~ 9 con 7M $NH_3$ en $CH_3OH$. La mezcla se concentró luego al vacío para dar un producto bruto que se purificó por pre-TLC para dar el producto deseado 7-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)benzo[b]tiofen-5-amina como sólido amarillo.

**[453]** Etapa 6: etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[b]tiofen-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-

oxobutan-2-ilo A una solución de 7-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)benzo[b]tiofen-5-amina (50 mg, 0,08 mmol) en NMP (4 ml) se agregó ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (24 mg, 0,12 mmol) y DMTMM (33 mg, 0,13 mmol) a 0 °C, luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se inactivó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. Se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un producto bruto que se purificó mediante pre-HPLC para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[b]tiofen-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (348) como sólido blanco. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,41 – 5,16 (m, 5H), 4,90 – 4,50 (m, 3H), 4,22 – 3,89 (m, 3H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,23 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 3H), 1,84 (m, 7H), 1,58 (m, 3H), 1,30 (m, 3H), 1,07 – 0,92 (m, 3H).

**[454]** Etapa 7: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[b]tiofen-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-aminobenzo[b]tiofen-7-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(348A)**.

**Ejemplo 1g:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(375A)**

Etapa 1: A una solución de (1R,2S,5S)-2-((S)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 11,7 mmol) en THF (60 ml) se añadió NaH (1,2 g, 29,3 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas en nitrógeno. Luego se añadió una solución de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (3,3 g, 11,7 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas en nitrógeno. La reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (200 ml). La capa orgánica (THF) se separó, se concentró hasta 40 ml y se filtró para dar el producto deseado (1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (ES, m/z): 499,8 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de (1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (5,3 g, 10,6 mmol) en DCM (80 ml) se agregó DIEA (21,9 g, 169,9 mmol) y BOPCl (10,8 g, 42,7 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y se añadió agua (200 ml). La mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida en gel de sílice (petróleo:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. LCMS: (ES, m/z): 482,0 $[M+H]^+$

Etapa 3: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (5 g, 10,37 mmol) en DCM (80 ml) se añadió m-CPBA (5,37 g, 31,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS m/z (ESI): 513,8 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato (5.33 g, 10.37 mmol) y (S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etan-1-ol de terc-butilo (2,68 g, 20,74 mmol) en tolueno (80 ml-Buon) se añadió t-BuONa (2,49 g, 25,93 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La reacción se inactivo mediante la solución acuosa saturada de agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 564,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 5,518 mmol) en THF (30 ml) y agua (10 ml) se agregaron ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-

(trifluorometil)fenil)borónico (4,03 g, 8,277 mmol), cataCxium A Pd G3 (1,2 g, 1,6554 mmol), y $K_3PO4$ (4,65 g, 22,01 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (DCM: MeOH=10:1) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 960,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,52 mmol) en TFA (7,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. La reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 al tratar con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida en gel de sílice (DCM:$NH_3$.MeOH=12:1) para dar el producto deseado 2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 620,4 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Una solución de 2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,16 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (50 mg, 0,242 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 0 °C durante 10

minutos. Se añadió DMTMM (60 mg, 0,208 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (375) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 798,8 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6, 333K) δ 6,58 (s, 1H), 5,84 (s, 2H),5,34 – 5,18 (m, 3H), 4,85 – 4,50 (m, 3H), 4,10 – 3,82 (m, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 3,29 – 3,16 (m, 1H), 3,00 – 2,93 (m, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35 – 2,30 (m, 3H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,04 – 1,65 (m, 10H), 1,56 – 1,46 (s, 3H), 1,34 – 1,25 (m, 6H), 0,99 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 8: A una solución de etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo (200 mg, 0,25 mmol) y (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (136 mg, 0,25 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó DIEA (645 mg, 5 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC para dar el producto deseado ((2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-

((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida) **(375A)** como sólido blanco. MS m/z (ESI):1231,6 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,98 (s, 1H), 8,47 – 8,42 (m, 0,48H), 8,39 – 8,32 (m, 1H), 7,78 (d, $J$ = 9,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 4H), 6,68 – 6,36 (m, 1H), 6,14 – 5,91 (m, 2H), 5,31 – 5,03 (m, 3H), 4,96 – 4,60 (m, 4H), 4,56 – 4,25 (m, 3H), 4,01 – 3,85 (m, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,34 – 2,29 (m, 4H), 2,26 – 1,60 (m, 16H), 1,56 – 1,32 (m, 13H), 1,28 – 1,23 (m, 3H), 0,94 – 0,88 (m, 11H).

**[455] Ejemplo 1h:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**390A**)

**[456]** Etapa 1: A una solución de (1S,2S,5R)-2-((S)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 11,7 mmol) en THF (60 ml) se añadió NaH (1,2 g, 29,3 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. Luego se añadió una solución de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (3,3 g, 11,7 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas en nitrógeno. La reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (200 ml). La capa orgánica (THF) se separó, se concentró hasta 40 ml y se filtró para dar el producto deseado (1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (ES, m/z): 499,8 $[M+H]^+$.

**[457]** Etapa 2: A una solución de (1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-

(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (5,3 g, 10,6 mmol) en DCM (80 ml) se agregó DIEA (21,9 g, 169,9 mmol) y BOPCl (10,8 g, 42,7 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró. Luego se añadió $H_2O$ (200 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida en gel de sílice (petróleo: acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. LCMS: (ES, m/z): 482,0 $[M+H]^+$

**[458]** Etapa 3: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (5 g, 10,37 mmol) en DCM (80 ml) se añadió m-CPBA (5,37 g, 31,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se agregó la solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta la sequedad en presión reducida para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS m/z (ESI): 513,8 [M+H]+.

**[459]** Etapa 4: A una solución del compuesto (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (3 g, 5,85 mmol) y (1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metanol (1,64 g, 8,77 mmol) en tolueno (60 ml) se agregó t-BuONa (1,4 g, 14,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La reacción se inactivo

mediante la solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 620,9 $[M+H]^+$.

**[460]** Etapa 5: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 2,42 mmol) en THF (20 ml) y $H_2O$ (4 ml) se agregaron ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (1,2 g, 2,42 mmol), cataCxium A Pd G3 (372 mg, 0,48 mmol), y $K_3PO_4$ (2,57 g, 12,1 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron hasta la sequedad para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa (1 % de FA) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 1038,0 $[M+H]^+$.

**[461]** Etapa 6: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 0,43 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora en nitrógeno. La reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó

a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La solución se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-Chloro-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-yl)methyl)cyclopropyl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 698,3 $[M+H]^+$.

**[462]** Etapa 7: Una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (120 mg, 0,17 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (43,9 mg, 0,22 mmol) en NMP (2 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió DMTMM (70,6 mg, 0,26 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (390) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 876,1 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,79 – 6,40 (m, 3H), 5,37 – 5,15 (m, 2H), 4,88 – 4,48 (m, 4H), 4,39 – 4,20 (m, 2H), 4,15 – 3,88 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,25 – 2,99 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 4H), 2,12 – 1,41 (m, 14H), 1,33 – 1,25 (m, 3H), 1,05 – 0,93 (m, 3H), 0,65 (s, 2H), 0,43 (s, 2H).

**[463]** Etapa 8: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-

5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**390A**).

**[464] Ejemplo 1i:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(406A)**

**[465]** Etapa 1: A una solución de ácido 1-(metoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico (1,11 g, 7,74 mmol) en DCM (15 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,28 g, 25,8 mmol), DMF (0,05 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió con DCM (15 ml). Luego se añadió DIEA (4,16 g, 32,2 mmol) y 3-(difluorometileno)pirrolidina (1 g, 6,45 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2,5 horas. La reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna para dar el producto deseado 1-(3-(difluorometileno)pirrolidina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo como aceite amarillo. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 4,05 (d, J = 40 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 – 3,50 (m, 2H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 1,40 – 1,23 (m, 4H).

**[466]** Etapa 2: A una solución del compuesto 1-(3-(difluorometileno)pirrolidina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (2,0 g, 8,16 mmol) en THF (20 ml) se añadió $LiAlH_4$ (16,33 ml, 16,33 mmol) a 0 °C. La solución de la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno y se inactivó por 1,35 eq. de sulfato de sodio decahidratado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1-((3-(Difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metanol como un líquido amarillo. LCMS: (ES, m/z): 203,8 $[M+H]^+$.

**[467]** Etapa 3: A una solución de (1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metanol (792 mg, 3.9 mmol) y el compuesto (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,95 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó t-BuONa (468 mg, 4,88 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas y se inactivó con una solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 637,3 $[M+H]^+$.

**[468]** Etapa 4: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se agregaron ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (234,7 mg, 0,47 mmol), Pd(PPh3)4 (71,61 mg, 0,062 mmol), y $Cs_2CO_3$ (303,2 mg, 0,93 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo

con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa (1 % FA) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 1054,7 $[M+H]^+$.

**[469]** Etapa 5: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,19 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. La reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM:$NH_3$:MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 714,3 $[M+H]^+$.

**[470]** Etapa 6: Una solución de 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (110 mg, 0,15 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (39 mg, 0,2 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se añadió DMTMM (63 mg, 0,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla

de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (406) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 893,6 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,80 – 6,56 (m, 1H), 6,54 – 6,40 (m, 2H), 5,36 – 5,13 (m, 2H), 4,97 – 4,69 (m, 1H), 4,68-4,48 (m, 2H) ,4,47 - 4,23 (m, 2H), 4,17 – 3,38 (m, 1H), 3,58 – 3,29 (m, 2H), 3,27-3,01 (m, 3H), 2,81 – 2,57 (m, 2H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H) , 2,06-1,71 (m, 6H), 1,69-1,44 (m, 3H) , 1,38-1,25 (m, 3H), 1,08-0,92 (m, 3H), 0,73 – 0,58 (m, 2H), 0,57 – 0,43 (m, 2H),.

**[471]** Etapa 7: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((3-(difluorometileno)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(406A**).

**[472]** **Ejemplo 1j:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-

pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**407A**)

**[473]** Etapa 1: A una solución de ácido 1-(metoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico (10 g, 69,4 mmol) en DCM (100 ml) se añadió $(COCl)_2$ (35,2 g, 277,6 mmol) a 0 °C, luego se añadió DMF (0,5 ml). La solución de la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (100 ml) seguido de la adición de DIEA (26 g, 208,2 mmol) y 1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octano (12,2 g, 833 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida en gel de sílice (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar el producto deseado 1-(1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octano-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo como aceite amarillo.

**[474]** Etapa 2: A una solución de 1-(1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octano-6-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (10 g, 36,6 mmol) en THF (100 ml) se añadió LiAlH (30 ml, 2,5 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno y se neutralizó con sulfato de sodio decahidratado (15 g, 5,0 mmol). La mezcla se diluyó con THF (50 ml), se filtró y se concentró para dar el producto deseado (1-((1,1-Difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metanol como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[475]** Etapa 3: A una solución de (1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metanol (450,3 mg, 1,95 mmol, 2,0 eq) en tolueno (100 ml) se agregaron el compuesto (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq) y t-BuONa (233,9 mg, 2,44 mmol, 2,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se

extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar el producto bruto que se purificó mediante columna de fase inversa (H2O:MeCN=0~100 %) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. MS m/z (ESI):665,16 $[M+H]^+$.

**[476]** Etapa 4: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq) en dioxano (10 ml) y $H_2O$ (2 ml) se agregó ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (538,9 mg, 1,40 mmol, 3,0 eq), Pd(PPh3)4 (83,6 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq) y $Cs_2CO_3$ (353,5 mg, 1,08 mmol, 3,0 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna rápida en gel de sílice (petróleo: acetato de etilo = 0~60 %) para obtener el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

**[477]** Etapa 5: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,22 mmol,

1,0 eq) en TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo y el residuo se trató con DCM (5 ml), $NH_3$.MeOH. La mezcla se concentró después a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM/$NH_3$.MeOH (10:1) para proporcionar el producto deseado 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 742,14 $[M+H]^+$.

**[478]** Etapa 6: A una solución del compuesto ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (51,6 mg, 0,26 mmol, 1,3 eq) en NMP (2 ml) se agregó 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (150 mg, 0,20 mmol, 1,0 eq) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego, a esta mezcla se le añadió DMTMM (84,0 mg, 0,30 mmol, 1,5 eq) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico a 0 °C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se secó con $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante prep-HPLC $NaHCO_3$ para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro -2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (407) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 920,34 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,88 – 6,33 (m, 3H), 5,39 – 5,14 (m, 2H), 4,91 – 4,65 (m, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 2H), 4,16 - 3,84 (m, 1H), 3,46 – 3,33 (m, 3H), 3,29 – 2,95 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 4H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,07 – 1,65 (m, 6H), 1,64 – 1,40 (m, 7H), 1,37 - 1,25 (m, 3H), 1,22 - 1,12 (m, 2H), 1,07 - 0,91 (m, 3H), 0,75 - 0,57 (s, 2H), 0,49 - 0,35 (s, 2H).

**[479]** Etapa 7: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro -2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((1,1-difluoro-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(407A**).

**[480]** **Ejemplo 1k:**Síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(((2S)-1-(2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(435A)**

**[481]** Etapa 1: A una solución de (1R,5S)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 1,08 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaH (110 mg, 2,69 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego se añadió 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (300 mg, 1,10 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno y se inactivó con $NH_4Cl$ helado sat. (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y el acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró y se concentró al vacío para dar un crudo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1) para dar el producto deseado (2-(((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-

(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo) como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 486,1 [M+H].

**[482]** Etapa 2: A una solución de 2-((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (480 mg, 0,99 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIEA (1,92 g, 14,8 mmol) y BOPCl (1,0 g, 3,96 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar un producto bruto. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar el producto deseado ((6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo) como un sólido amarillo. MS m/z (ESI):468,1 [M+H].

**[483]** Etapa 3: A una solución de (6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 0,90 mmol), $K_3PO_4$ (380 mg, 1,80 mmol), ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano (600 mg, 1.17 mmol) en dioxano/agua (10/2 ml) se agregó Cataxium Pd G3 (70 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna inversa ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado ((6S,9R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo) como un sólido marrón. MS m/z (ESI): 818,3 [M+H].

**[484]** Etapa 4: A una solución de (6S,9R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-

((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 0,79 mmol) en DCM (13 ml) se agregó m-CPBA (178 mg, 0,87 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos en nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con $NaHCO_3$ ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado ((6S,9R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(metilsulfinil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS m/z (ESI): 834,2 [M+H].

**[485]** Etapa 5: A una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (270 mg, 1,44 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió t-BuOK (0,19 g, 1,44 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Luego se agregó (6S,9R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(metilsulfinil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas en nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna inversa ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado ((6S,9R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo) como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 929,3 [M+H].

**[486]** Etapa 6: A una solución de (6S,9R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-

((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 0,57 mmol) en DMF (8 ml) se agregó CsF (1,02 g, 5,7 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna inversa ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado ((6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo) como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 773,2 [M+H].

**[487]** Etapa 7: Una solución de (6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,389 mmol) en 4M HCl/dioxano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. (10 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar un crudo. El producto crudo se purificó por columna de fase inversa ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (5-etinil-6-fluoro-4-((6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol) como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 629,2 [M+H].

**[488]** Etapa 8: A una solución de 5-etinil-6-fluoro-4-((6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol (100 mg, 0,159 mmol) en NMP (2 ml) se agregó ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)propanoico (34 mg, 0,159 mmol).

La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadió DMTMM (110 mg, 0,318 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos en nitrógeno. El producto se vertió en agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ ac. (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante Prep-HPLC para dar el producto deseado (etanosulfonato de (2R)-1-((6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo) (435) como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 793,4 [M+H]. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 5,61 - 5,48 (m, 1H), 5,36 (d, *J* = 53,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,45 (m, 5H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,23 - 3,05 (m, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,10-1,91(m, 4H), 1,90 - 1,70 (m, 5H), 1,56 – 1,43 (m, 3H), 1,34 - 1,22 (m, 3H).

**[489]** Etapa 9: A etanosulfonato de (2R)-1-((6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(((2S)-1-(2-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(435A)**.

**[490]** **Ejemplo 1l:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-

metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(440A**)

**[491]** Etapa 1: A una solución de 1-(terc-butil) 3-metil (R)-3-metil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato (1,1 g, 4,06 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 2-((difluorometil)sulfonil)piridina (1,57 g, 8,12 mmol) y t-BuOK (12,2 ml, 12,18 mmol, 1 M) a -68 ˚C. La mezcla de reacción se agitó a -68 °C durante 4 horas, se diluyó con DCM:MeOH=10:1 (100 ml) y se lavó con LiCl (50 ml × 4). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar el producto deseado 1-(terc-butil) 3-metil (S)-4-(difluorometileno)-3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato.

**[492]** Etapa 2: A una solución de 1-(terc-butil) 3-metil (S)-4-(difluorometileno)-3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato (3,5 g, 11,5 mmol) y Pd/C (1,75 g) en MeOH (105 ml) a 30 °C en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado 1-(terc-butil) 3-metil (3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato como aceite que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[493]** Etapa 3: A una suspensión de 1-(terc-butil) 3-metil (3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato en dioxano se añadió (5 g, 16,3 mmol, 1 eq) en HCl/dioxano (40 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo. MS m/z (ESI): 208,1 [M+H]+.

**[494]** Etapa 4: A una solución de (3S,4S)-4-(difluorometil)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo (4,0 g, 19,3 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió formaldehído (3,14 g, 38,6 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. Se añadió STAB (8,2 g, 38,6 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora adicional en nitrógeno. La mezcla se inactivo mediante la solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo

(200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 222,1 $[M+H]^+$

**[495]** Etapa 5: A una solución de (3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidina-3-carboxilato de metilo (2,2 g, 9,95 mmol) en THF (25 ml) se añadió LiAlH4 (2,5 M en THF) (5,2 ml, 12,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora en nitrógeno seguido de la adición de $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$. La mezcla se agitó y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado ((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metanol como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[496]** Etapa 6: A una solución de ((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metanol (84 mg, 0,44 mmol) en THF (2 ml) se agregó LiHMDS (0,66 ml, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,22 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se inactivo mediante la solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna en gel de sílice (DCM/MeOH= 20/1) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo. MS m/z (ESI): 1032,6 $[M+H]^+$.

**[497]** Etapa 7: Una solución del compuesto (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,09 mmol) y CsF (140 mg, 0,92 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno y se inactivó mediante solución acuosa saturada de agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z (ESI): 876,4 $[M+H]^+$.

**[498]** Etapa 8: A una solución del compuesto (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,10 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1 ml) a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno y se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos se combinaron, se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-amina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 676,8 $[M+H]^+$.

**[499]** Etapa 9: Una solución de 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-

dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-amina (62 mg, 0,09 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (18 mg, 0,09 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Luego se añadió DMTMM (38 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de(R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (440) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 854,3 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,08 – 6,91 (m, 2H), 6,49 – 6,15 (m, 1H), 5,69 – 5,58 (m, 2H), 5,46 – 5,23 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,74 – 4,35 (m, 4H), 4,18 – 3,86 (m, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 2H), 2,15 – 1,49 (m, 17H), 1,33 – 1,24 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 – 0,94 (m, 3H).Etapa 10: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((3S,4S)-4-(difluorometil)-1,3-dimetilpiperidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(440A)**.

**[500] Ejemplo 1m:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(441A)**

**[501]** Etapa 1: A una solución de ácido 1-(metoxicarbonil) ciclopropano-1-carboxílico (4 g, 27,8 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (14,1 g, 111,0 mmol) y DMF (24 mg, 0,33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en DCM (40 ml) seguido de la adición de DIEA (11,76 g, 83,3 mmol) y 4-(difluorometileno)piperidina (4,42 g, 33,3 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas y se inactivó mediante agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. La mezcla se purificó por cromatografía en columna rápida en gel de sílice para dar el producto deseado 1-(4-(difluorometileno)piperidina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo como un aceite blanco. LCMS m/z (ESI): 259,8 $[M+H]^+$.

**[502]** Etapa 2: A una solución de 1-(4-(difluorometileno)piperidina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (3 g, 11,58 mol)) en THF (30 ml) se añadió hidruro de aluminio bis sódico (2-metoxietoxi) (32,4 ml, 78,76 mmol, 3,5 M, 70 % de tolueno) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaOH (15 %, 2,4 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida en gel de sílice para dar el producto deseado (1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metanol como un aceite amarillo. LCMS m/z (ESI): 200,2 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,65 (d, J = 87,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,37 – 3,33 (m, 2H), 2,42 – 2,36 (m, 4H), 2,33 – 2,18 (m, 4H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 0,43 – 0,38 (m, 2H),

0,24 – 0,16 (m, 2H).

**[503]** Etapa 3: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,95 mmol) y (1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metanol (0,77 g, 3,9 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó t-BuONa (468 mg, 4,85 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 633,1 $[M+H]^+$.

**[504]** Etapa 4: A una solución agitada de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,56 mmol) y ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (420 mg, 0,84 mmol) en dioxano/$H_2O$ (70/14 ml) se agregó $Cs_2CO_3$ (548 mg, 1,68 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (140 mg, 0,11 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa (0.1 % $NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-

ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 1050,7 $[M+H]^+$.

**[505]** Etapa 5: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,29 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-cloro-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 710,6 $[M+H]^+$.

**[506]** Etapa 6: Una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (90 mg, 0,12 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (32 mg, 0,16 mmol) en NMP (2 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió DMTMM (50 mg, 0,18 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-

metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (441) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 888,8 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,74 (s, 1H), 6,52 – 6,48 (m, 3H), 5,40 – 5,14 (m, 2H), 4,86 – 4,48 (m, 3H), 4,30 – 4,24 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,42 – 3,18 (m, 2H), 2,45 – 2,25 (m, 7H), 2,18 (s, 2H), 1,98 – 1,84 (m, 8H), 1,60 – 1,46 (m, 3H), 1,32 – 1,24 (m, 3H), 1,02 – 0,96 (m, 3H), 0,66 (s, 2H), 0,43 (s, 2H).

**[507]** Etapa 7: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-((4-(fluorometileno)piperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**441A**).

**[508]** **Ejemplo 1n:** Síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(((2R)-1-(((2R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**451A**).

**[509]** Etapa 1: A una solución de 1-bencil 2-metil (2R,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (15 g, 50 mmol) en DMF (150 ml) se añadió imidazol (7,3 g, 100 mmol) y TBSCl (10,0 g, 60 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (300 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. La mezcla bruta se purificó por cromatografía rápida para proporcionar 1-bencil 2-metil (2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato como un aceite incoloro. MS m/z (ESI): 394,6 $[M+H]^+$.

**[510]** Etapa 2: A una solución de 1-bencilo 2-metil (2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (10 g, 25 mmol) en THF (100 ml) se agregó $LiBH_4$ (0,8 g, 38 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se inactivó con solución ac. de ácido cítrico (1M/50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar (2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo como un sólido blanco.

**[511]** Etapa 3: A una solución de (2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (8,0 g, 22 mmol) en DCM (60 ml) se añadió DMP (14,0 g, 32 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (2 × 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, luego se filtraron y el filtrado se concentró hasta la sequedad a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por cromatografía rápida para proporcionar (2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo.

**[512]** Etapa 4: El t-butóxido de potasio (0,561 g, 5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C en nitrógeno. Se añadió $MeBrP(Ph)_3$ (1,786 g, 5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. Una solución de (2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,82 g, 5 mmol) en

tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción con agitación. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Luego se trató con solución de cloruro de amonio saturado (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con elución de gradiente de 20 % a 100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar (2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo. MS m/z (ESI): 362,6 $[M+H]^+$.

**[513]** Etapa 5: A una solución de (2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-vinilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,80 g, 4,97 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) se añadió 9-BBN (0,5 M THF, 20 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (30 ml) seguido de la adición de solución de hidróxido de sodio (3 M, 10 ml). Se añadió solución de peróxido de hidrógeno (30 %, 11 ml) lentamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto resultante se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en elución de gel de sílice con gradiente de acetato de etilo/hexanos a (0 %-100 %) para dar (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo. MS m/z (ESI): 380,6 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (DMSO-d): 8 ppm 5,32 (m SH), 5,05 (m 2H); 4,38 (m 2H); 3,89 (m 1H); 3,58 (m 1H); 3,36 (m 3H); 3,13 (m 1H); 2,08 (m 2H); 1,66 (m 2H); 0,84 (s 9H); 0,04 (s 6H).

**[514]** Etapa 6: A una solución de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (6,0 g, 18 mmol) en DCM (60 ml) se añadió DHP (3,0 g, 36 mmol) y PPTS (1000 mg, 5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. La

mezcla de reacción se detuvo con agua (80 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El crudo se purificó por cromatografía rápida para proporcionar (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 464,3 $[M+H]^+$.

**[515]** Etapa 7: A una solución de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (2,0 g, 50 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió TBAF (11 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. La mezcla bruta se purificó por cromatografía rápida para proporcionar (2S,4R)-4-hidroxi-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 372,0 $[M+Na]^+$.

**[516]** Etapa 8: A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,7 g, 5 mmol) en DCM (30 ml) se añadió DMP (2,7 g, 7 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para proporcionar (2S)-4-oxo-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 370,1 $[M+Na]^+$.

**[517]** Etapa 9: A una solución de (2S)-4-oxo-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 0,408 mmol) en THF (10 ml) se añadió metilamina (2M, 14 ml). La

mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió $NaBH_4$ (993 mg, 9,834 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se extinguió con $NH_4Cl$ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para proporcionar (2R,4R)-4-(metilamino)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 363,3 $[M+H]^+$.

**[518]** Etapa 10: A una solución de (2R,4R)-4-(metilamino)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,1 g, 3 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trietilamina (920 mg, 9 mmol) y $(Boc)_2O$ (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida para proporcionar (2R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 70 %) como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 485,4 $[M+Na]^+$.

**[519]** Etapa 11: A una solución de (2R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 0,023 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió Pd/C (140 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar metil((3R,5R)-5-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 329,2 $[M+H]^+$.

**[520]** Etapa 12: A una solución de metil((3R,5R)-5-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,22 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió TsOH (100 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se

inactivó luego con agua (5 ml) y se extrajo con MeOH:DCM = 1:10 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un crudo. La mezcla bruta se purificó por cromatografía rápida para proporcionar ((3R,5R)-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo. MS m/z (ESI): 245,2 $[M+H]^+$.

**[521]** Etapa 13: A una solución de ((3R,5R)-5-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,820 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (197 mg, 4,918 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos en nitrógeno seguido de la adición de una solución de 7-bromo-6-cloro-5,8-difluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-ol (370 mg 0,820 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con $NH_4Cl$ ac., se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC (DCM/MeOH = 10/1) para dar ((3R,5R)-5-(2-((7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-hidroxiquinazolin-5-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 679,2 $[M+H]^+$

**[522]** Etapa 14: A una solución de ((3R,5R)-5-(2-((7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-hidroxiquinazolin-5-il)oxi)etil)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,296 mmol) y PyBOP (754,40 mg, 2,963 mmol) en DCM seco (5 ml) se añadió DIEA (383 mg, 2,963 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se inactivó con $NaHCO_3$ ac., se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en

columna (DCM/ DCM/MeOH·$NH_3$ = 10/1) para dar ((2R,13aR)-9-bromo-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como aceite incoloro. MS m/z (ESI): 674,1 $[M+H]^+$.

**[523]** Etapa 15: A una mezcla de ((2R,13aR)-9-bromo-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,228 mmol), (3-ciano-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)carbamato de terc-butilo (184 mg, 0,457 mmol), y $Cs_2CO_3$ (223 mg, 0,685 mmol) en tolueno (5 ml) se agregó Pd(DPEPhos)$Cl_2$ (33 mg, 0,046 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C en nitrógeno durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar ((2R,13aR)-9-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 870,2 $[M+H]^+$.

**[524]** Etapa 16: A una solución de ((2R,13aR)-9-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,046 mmol) en DCM (0,5 ml) se agregó TFA (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con $NaHCO_3$ ac. Se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo fue purificado

mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH·$NH_3$ = 10/1) para dar 2-amino-4-((2R,13aR)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2-(metilamino)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-9-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 670,1 $[M+H]^+$.Etapa 17: A una solución de 2-amino-4-((2R,13aR)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2-(metilamino)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-9-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo (20 mg, 0,03 mmol) en NMP (0,5 ml) se agregó ácido (S)-2-((etilsulfonil)oxi)propanoico (20 mg, 0,03 mmol) en NMP (0,5 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,15 horas seguido por la adición de DMTMM (16,5 mg, 0,006 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 6 minutos, luego se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-HPLC para dar el producto deseado (etanosulfonato de (2S)-1-(((2R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo) (451) como un sólido blanco.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (s, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 5,71 – 5,49 (m, 1H), 5,26 (d, J = 53,6 Hz, 1H), 4,89 -4,75 (m, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 3H), 4,20 – 4,00 (m, 5H), 3,15 - 3,00-(m, 3H), 2,95 – 2,81 (m, 4H), 2,18 – 1,75 (m, 10H), 1,54 – 1,27 (m, 6H).

**[525]** Etapa 18: A etanosulfonato de (2S)-1-(((2R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA

y THF con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(((2R)-1-(((2R,13aR)-9-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-10-cloro-8-fluoro-6-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-1,2,3,12,13,13a-hexahidropirrolo[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(451A)**.

**[526] Ejemplo 1o:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(471A)**

**[527]** Etapa 1: A una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(trifluorometil)-anilina (2,8 g, 5,44 mmol, 1,0 eq) en THF (130 ml) enfriado a -78 °C se añadió n-BuLi (2,9 ml, 5,98 mmol, 1,1 eq, 2,0 M) en $N_2$. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego se añadió borato de trimetilo (0,735 g, 7,06 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó luego con $NH_4Cl$ (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por columna inversa al producto deseado **(**ácido ((5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico**)** como un aceite amarillo. MS m/z (ESI):482,0 $[M+H]^+$.

**[528]** Etapa 2: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) y $H_2O$ (2 ml) se agregaron Cataxium Pd G3 (0,37 g, 0,51 mmol, 0,3 eq), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico

(1,63 g, 3,38 mmol, 2,0 eq) y $K_3PO_4$ (1,79 g, 8,45 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-TLC para dar el producto deseado ((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)-fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo) como un sólido gris. MS m/z (ESI): 994,02 $[M+H]^+$.

**[529]** Etapa 3: Una mezcla de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)-fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,20 mmol, 1,0 eq) y TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. Luego se añadieron DCM (5 ml) y $NH_3$·MeOH (7 M) para ajustar el pH > 7. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM/$NH_3$·MeOH (10:1) para proporcionar el producto deseado (2,3-difluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 653,6 [M+H].

**[530]** Etapa 4: A una solución de ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)propanoico (40 mg, 0,22 mmol, 1,3 eq) en NMP (2 ml) se agregó (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)-fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq) a 0 °C en nitrógeno. La

mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se añadió DMTMM (60 mg, 0,22 mmol, 1,5 eq.) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 15 minutos y se diluyó mediante $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó y se secó con $Na_2SO_4$ anhidro. El producto se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-HPLC para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 817,8 [M+H]. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,52 – 5,41 (m, 1H), 5,38 – 5,18 (m, 2H), 4,86 – 4,49 (m, 3H), 4,23 – 3,88 (m, 3H), 3,42 - 3,20 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 3H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,20 – 2,04 (m, 2H), 2,04 – 1,97 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,33 – 1,44 (m, 3H).

**[531]** Etapa 5: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-ilo (471) se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(471A)**.

**[532]** **Ejemplo 1p:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-

pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**491A**)

**[533]** Etapa 1: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (3 g, 5,85 mmol) y ((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metanol (1,64 g, 8,77 mmol) en tolueno (60 ml) se agregó t-BuONa (1,4 g, 14,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La reacción se inactivo mediante la solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 620,9 $[M+H]^+$.

**[534]** Etapa 2: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,3 mmol) en dioxano (20 ml) y $H_2O$ (4 ml) se agregó ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (229 mg, 0,46 mmol), $Cs_2CO_3$ (300 mg, 0,92 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (71 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice (DCM:MeOH=10:1) para producir el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-

metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 1054,7 $[M+H]^+$.

**[535]** Etapa 3: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilo de terc-butilo (200 mg, 0,19 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en nitrógeno. La reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La solución se extrajo con DCM (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-TLC (DCM:$NH_3$:MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 714,2 $[M+H]^+$.

**[536]** Etapa 4: Una solución de 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (110 mg, 0,15 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (39 mg, 0,2 mmol) en NMP (1,5 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Luego se añadió DMTMM (64 mg, 0,23 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se

concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (491) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 892,5 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,71 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,35 – 5,17 (m, 2H), 4,89 – 4,47 (m, 3H), 4,23 (s, 2H), 4,13 – 3,83 (m, 1H), 3,45 – 3,30(m, 2H), 3,14 – 2,99 (m, 3H), 2,79 – 2,72(m, 1H), 2,60 – 2,52(m, 1H), 2,11 – 1,71(m, 11H), 1,68 – 1,62 (m, 1H), 1,57 – 1,40 (m, 5H), 1,34 – 1,27 (m, 3H), 1,06 – 0,91 (m, 3H).

**[537]** Etapa 5: A etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((1S,7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(491A)**.

**Ejemplo 1q:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(500A)**

Etapa 1: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (5,32 g, 10,35 mmol) y ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (3,3 g, 20,7 mmol) en tolueno (80 ml) se agregó t-BuONa (2,5 g, 25,88 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora, se inactivó por la solución acosa saturada de agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 593,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (308 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (6 ml) se agregaron 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (250 mg, 0,78 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0,05 mmol), y $Cs_2CO_3$ (500 mg, 1,53 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante columna de fase inversa (1 % FA) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI):752,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (225 mg, 0,29 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 ml). La mezcla se extrajo con DCM: MeOH=10:1 (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 651,8 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Una solución de 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (150 mg, 0.23 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (54 mg, 0,28 mmol) en NMP (2 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió DMTMM (95 mg, 0,35 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo (500) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 830,5 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,86 (s, 1H), 6,60 – 6,22 (m, 3H), 5,39 – 5,14 (m, 3H), 4,88 – 4,64

(m, 2H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,20 – 3,86 (m, 3H), 3,48 – 3,34 (m, 3H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 3,12 – 2,99 (m, 3H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 4H), 1,92 – 1,67 (m, 7H), 1,62 – 1,44 (m, 3H), 1,38 – 1,25 (m, 3H), 1,05 – 0,90 (m, 3H),

Etapa 5: A una solución de etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo (210 mg, 0.25 mmol) y (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (136 mg, 0,25 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó DIEA (645 mg, 5 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC para dar el producto deseado ((2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida) **(500A)** como sólido blanco. MS m/z (ESI):1263,9 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,98 (s, 1H), 8,42 – 8,33 (m, 1H), 7,78 (d, $J$ = 9,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 4H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 6,56 – 6,25 (m, 3H), 5,38 – 5,00 (m, 3H), 4,96 – 4,66 (m, 4H), 4,54 – 3,91 (m, 7H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 4H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 – 1,78 (m, 15H), 1,69 – 1,29 (m, 14H), 0,95 – 0,85 (m, 12H).

**[538] Ejemplo 1r:** Síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(((2S)-1-((14aS)-10-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)-1-

oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(504A)**.

**[539]** Etapa 1: A una solución de (S)-3-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (582mg, 2,54 mmol) en DMF (20 ml) se agregó NaH (2,2 g, 50,8 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos seguido de la adición de (R)-(4-(6-cloro-5,8-difluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)quinazolin-7-il)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)carbamato de terc-butilo (1,4 g, 2,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (30 ml). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar (S)-3-(2-((7-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)quinazolin-5-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 763,2 $[M+H]^+$.

**[540]** Etapa 2: A una solución de (S)-3-(2-((7-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)quinazolin-5-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,65 mmol) en DCM (15 ml) se añadió diisopropiletilamina (252 mg, 1,96 mmol) y BopCl (248,6 mg, 0,975 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó luego con DCM (150 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un crudo. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar (S)-10-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(metiltio)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina-2-carboxilato de terc-butilo como sólido blanco. MS m/z (ESI): 744,9 $[M+H]^+$.

**[541]** Etapa 3: A una solución de (S)-10-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-

fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(metiltio)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina-2-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,067 mmol) en DCM (5 ml) se añadió m-CPBA (18 mg, 0,1005 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con $Na_2SO_3$ ac. (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (14aS)-10-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(metilsulfinil)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina-2-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 760,8 $[M+H]^+$.

**[542]** Etapa 4: A una solución de ((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (18 mg, 0,132 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió t-BuOK (37 mg, 0,33 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego se agitó (14aS)-10-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(metilsulfinil)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina-2-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,066 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla se diluyó luego con acetato de etilo (80 ml) y se lavó con agua (10 ml). Los productos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar (S)-10-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina-2-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 831,6 $[M+H]^+$.

**[543]** Etapa 5: A una solución de (S)-10-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina-2-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,05 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar 2-amino-4-((10S,14aS)-11-cloro-9-fluoro-7-((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-10-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 630,3 $[M+H]^+$.

**[544]** Etapa 6: A una solución de 2-amino-4-((10S,14aS)-11-cloro-9-fluoro-7-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-10-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo (10 mg, 0,016 mmol) NMP (2 ml) se agregó ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)propanoico (2,9 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió DMTMM (8,8 mg, 0,032 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el compuesto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((S)-10-((R)-2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)-1-oxopropan-2-ilo) (504) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 794,3 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,09 (s, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 2H)5,60 – 5,50 (m, 1H), 5,19 (d, J = 55,2 Hz, 1H), 4,46 – 4,05 (m, 5H), 4,00 – 3,72 (m, 4H), 3,66 – 3,37 (m, 4H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,98 – 1,85 (m, 4H), 1,46 – 1,38 (m, 3H), 1,28 – 1,16 (m, 3H).

**[545]** Etapa 7: A etanosulfonato de (R)-1-((S)-10-((R)-2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)-1-oxopropan-2-ilo (104) se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto

resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((2S)-2-(5-(((2S)-1-((14aS)-10-(2-amino-3-ciano-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)-11-cloro-9-fluoro-7-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1,3,4,13,14,14a-hexahidro-2H-pirazino[1',2':5,6][1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(504A)**.

**[546] Ejemplo 1s:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**509A)**

**[547]** Etapa 1: A una mezcla de (1S,2S,5R)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (10 g, 1 eq, 41,3 mmol) y $Na_2CO_3$ (8,76 g, 2 eq, 82,6 mmol) en THF/$H_2O$ (150 ml/38 ml) se añadió FmocCl (11,8 g, 1,1 eq, 45,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, la mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~25 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butil) (1S,2S,5R)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3,8-dicarboxilato como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z: 487 $[M+Na]^+$.

**[548]** Etapa 2: A una mezcla de 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butil) (1S,2S,5R)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato (16,5 g, 1 eq, 35,5 mmol) en DCM se añadió Dess-Martin (18 g, 1,2 eq, 42,6 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar

un residuo. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~25 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butilo) (1S,2S,5R)-2-formil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z: 463 $[M+H]^+$.

**[549]** Etapa 3: A una mezcla de 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butil) (1R,2S,5S)-2-formil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato (14,6 g, 1 eq, 31,6 mmol) en THF (150 ml) se añadió bromuro de vinilomagnesio (80 ml, 3 eq, 94,8 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas, se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~30 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butil) (1R,2S,5S)-2-((R)-1-hidroxialil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3,8-dicarboxilato como un aceite incoloro. ESI-MS m/z: 513 $[M+Na]^+$.

**[550]** Etapa 4: A una mezcla de 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butil) (1S,2S,5R)-2-((R)-1-hidroxialil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato (14,2 g, 1 eq, 29,6 mmol), DMAP (4,3 g, 1 eq, 29,6 mmol) y piridina (11,6 g, 5 eq, 148 mmol) en DCM (200 ml) se añadió anhídrido acético (9,1 g, 3 eq, 88,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~20 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butilo) (1S,2S,5R)-2-((R)-1-acetoxialil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato como un aceite incoloro. ESI-MS m/z: 555 $[M+Na]^+$

**[551]** Etapa 5: Una mezcla de 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butil) (1S,2S,5R)-2-((R)-1-acetoxialil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato (9,6 g, 1 eq, 18 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (5,2 g, 0,25 eq, 4,5 mmol) y $HCOONH_4$ (34 g, 30 eq, 540 mmol) en tolueno (120 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para producir un residuo. El residuo se disolvió con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La

capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~20 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butil) (1S,2S,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3,8-dicarboxilato como un aceite incoloro. ESI-MS m/z: 475 $[M+1]^+$

**[552]** Etapa 6: Una mezcla de 3-((9H-fluoren-9-il)metil) 8-(terc-butil) (1S,2S,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3,8-dicarboxilato (6,2 g, 13 mmol) en dimetilamina en THF (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (MeOH en ~10 % de DCM0) para dar el producto deseado (1S,2S,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z: 253 $[M+1]^+$

**[553]** Etapa 7: A una solución de 2,4,7-tricloro-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidina (78 g, 1 eq, 310,7 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (585 ml) se añadió MeONa (58,5 ml, 1,1 eq, 341,8 mmol) a -40 $^oC$. La mezcla se agitó durante 2 horas, se inactivó con solución de $NH_4Cl$ (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto deseado 2,7-dicloro-8-fluoro-4-metoxipirido[4,3-d]pirimidina como un sólido amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 248 $[M+1]^+$

**[554]** Etapa 8: A una solución de 2,7-dicloro-8-fluoro-4-metoxipirido[4,3-d]pirimidina (30,7 g, 1 eq, 124 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (400 ml) se añadió EtSNa (11 g, 1 eq, 124 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~8 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado 7-cloro-2-(etiltio)-

8-fluoro-4-metoxipirido[4,3-d]pirimidina como un sólido blanco. ESI-MS m/z: 274 $[M+1]^+$

**[555]** Etapa 9: A una solución de 7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoro-4-metoxipirido[4,3-d]pirimidina (16,7 g, 1 eq, 61,2 mmol) en THF (50 ml) se añadió complejo de cloruro de litio de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio (244 ml, 4 eq, 244 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora seguido de la adición de 1,2-dibromotetracloroetano (75,9 g, 4 eq, 244 mmol) en THF. La mezcla se agitó durante 3 horas, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~4 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado 5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoro-4-metoxipirido[4,3-d]pirimidina como un sólido blanco. ESI-MS m/z: 352 $[M+1]^+$

**[556]** Etapa 10: A una solución de 5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoro-4-metoxipirido[4,3-d]pirimidina (9,1 g, 25,9 mmol) en AcOH (120 ml) se añadió NaI (15,5 g, 5 eq, 103,7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado 5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4-ol como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 338 $[M+1]^+$

**[557]** Etapa 11: A una solución de 5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (5 g, 1 eq, 14,8 mmol) en $POCl_3$ se añadió DIEA (5,3 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en DCM y DIEA y se añadió (1S,2S,5R)-2-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 1,2 eq, 17,7 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar

un residuo. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~25 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado (1S,2S,5R)-2-alil-3-(5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z: 572 $[M+1]^+$

**[558]** Etapa 12: A una solución de (1S,2S,5R)-2-alil-3-(5-bromo-7-cloro-2-(etiltio)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (3 g, 1 eq, 5,25 mmol) en dioxano (75 ml) se añadió 9-BBN (42 ml, 4 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 0,5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (383 mg, 0,1 eq, 0,525 mmol) y $K_3PO_4$ (3,3 g, 3 eq, 15,7 mmol) en agua (15 ml). El residuo se agitó a 90 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~25 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado (6aR,7S,10R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-13-(etiltio)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z: 572 $[M+1]^+$

**[559]** Etapa 13: Una mezcla de (6aR,7S,10R)-2-cloro-13-(etiltio)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 1 eq., 3,4 mmol) y ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (2,96 g, 1,8 eq, 6,2 mmol), CatacxiumAPdG3 (750 mg, 0,3 eq, 1,02 mmol) y $K_3PO_4$ (2,92 g, 3 eq, 10,2 mmol) en THF/$H_2O$ (20 ml/2 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo se purificó

por cromatografía com-flash en una columna de gel de sílice (acetato de etilo en 0~30 % de éter de petróleo) para dar el producto deseado (6aR,7S,10R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-13-(etiltio)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z: 891 $[M+1]^+$

**[560]** Etapa 14: A una mezcla de (6aR,7S,10R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-13-(etiltio)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo (1,46 g, 1,64 mmol) en DCM (20 ml) se añadió m-BACP (709 mg, 2,5 eq, 4,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se extinguió con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (6aR,7S,10R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-13-(etilsulfonil)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 923 $[M+1]^+$

**[561]** Etapa 15: A una mezcla de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (157 mg, 1,5 eq, 0,99 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió t-BuOK (111 mg, 1,5 eq, 0,99 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 minutos. Luego, se añadió (6aR,7S,10R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-13-(etilsulfinil)-1-fluoro-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclocta[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1 eq, 0,66 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante

cromatografía en columna rápida en una columna en gel de sílice (acetato de etilo en 0~100 % de éter de petróleo ) para dar el producto deseado (6aR,7S,10R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z: 988 $[M+H]^+$.

**[562]** Etapa 16: Una mezcla de (6aR,7S,10R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftaleno-15-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1 eq, 35,5 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y se redisolvió en acetato de etilo. La mezcla se ajustó al valor de pH a ~ 8 usando solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía com-flash en una columna en gel de sílice (DCM en 0~10 % de MeOH) para dar el producto deseado 2-fluoro-5-((6aR,7S,10R)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z: 648 $[M+1]^+$.

**[563]** Etapa 17: A una mezcla de 2-fluoro-5-((6aR,7S,10R)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (100 mg, 1 eq, 0,15 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)propanoico (33 mg, 1,2 eq, 0,18 mmol) en NMP (2 ml) se agregó DMTMM (62 mg, 1,5 eq, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos, se inactivó con $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se

secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante prep-HPLC (10 mmol $NH_4HCO_3$ en agua/ acetonitrilo) al compuesto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxopropan-2-ilo) (509) como un sólido blanco claro. ESI-MS m/z: 812 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,60 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,29 (d, J = 55,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,84-4,66 (m, 1H), 4,52-4,34 (m, 1H), 4,20-4,03 (m, 2H), 3,89-3,69 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,90-1,75(m, 4H), 1,71-1,41 (m, 8H), 1,35-1,25 (m, 4H).

**[564]** Etapa 18: A etanosulfonato de (R)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxopropan-2-ilo se agrega (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida, DIEA y THF, con reflujo. El producto resultante se purifica para proporcionar el degradador (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((6aR,7S,10R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4H-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-metanociclohepta[4,5]ciclooctа[1,2,3-de]naftalen-15-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(509A)**.

**Ejemplo 1t:** Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-

il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (**510A**)

Etapa 1: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (5,32 g, 10,35 mmol) y (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (2,38 g, 20,7 mmol) en tolueno (80 ml) se agregó t-BuONa (2,5 g, 25,88 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora, se inactivó por la solución acosa saturada de $NH_4Cl$ (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de fase inversa para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 549,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,82 mmol) en THF (30 ml) y agua (6 ml) se agregaron 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (0,6 g, 1,82 mmol), cataCxium A Pd G3 (266 mg, 0,37 mmol), y $K_3PO_4$ (1,93 g, 9,1 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de fase inversa (0,1 % de FA) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z

(ESI): 708,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 0,9 mmol) en TFA (7 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. La reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna en gel de sílice (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 608,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Una solución de 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (200 mg, 0,33 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (84 mg, 0,43 mmol) en NMP (5 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió DMTMM (136 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo (510) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 786,3 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,86 (s, 1H), 6,52 – 6,00 (m, 3H), 5,38 – 5,16 (m, 2H), 4,76 – 4,70 (m, 2H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 4,40 – 4,36 (m, 1H), 4,20 – 4,08

(m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 3,24 – 3,20 (m, 1H), 2,99 – 2,93 (m, 1H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,02 – 1,63 (m, 10H), 1,58 – 1,54 (m, 1H), 1,52 – 1,48 (m, 2H), 1,33 – 1,26 (m, 3H), 1,04 – 0,96 (m, 3H).

Etapa 5: A una solución de etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo (210 mg, 0,27 mmol) y (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (147 mg, 0,27 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó DIEA (697 mg, 5,4 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC para dar el producto deseado ((2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida) **(510A)** como un sólido blanco. MS m/z (ESI):1220,0 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,98 (s, 1H), 8,40 – 8,30 (m, 1,42H), 7,78 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 4H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 6,53 – 6,24 (m, 3H), 5,30 – 4,98 (m, 2H), 4,97 – 4,63 (m, 4H), 4,59 – 4,15 (m, 6H), 4,07 – 3,89 (m, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 2,98 – 2,92 (m, 1H), 2,63 – 2,56 (m, 4H), 2,47 – 2,35 (m, 7H), 2,33 – 1,74 (m, 11H), 1,71 – 1,46 (m, 11H), 1,43 – 1,29 (m, 5H), 0,96 – 0,85 (m, 12H).

**Ejemplo 1u**: Síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-

il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida **(511A)**

Etapa 1: A una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (4,3 g, 7,65 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml) y agua (90 ml) se agregaron 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (3,7 g, 11,5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (884 mg, 0,765mmol), y $Cs_2CO_3$ (7,4 g, 22,8 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de fase inversa (1 % de FA) para dar el producto deseado (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-(S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. MS m/z (ESI):722,7 [M+H]+.

Etapa 2: Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafo[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de terc-butilo (4,1 g, 5,7 mmol) en TFA (20 ml) se agitó a 30 °C durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se ajustó a pH~8 mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 ml). La solución se extrajo con DCM: MeOH=10:1 (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna en gel de sílice (DCM:$NH_3$.MeOH=10:1) para dar el producto deseado 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina como un sólido amarillo. MS m/z (ESI): 764,7 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Una solución de 3-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (2,3 g, 3,7 mmol) y ácido (R)-2-((etilsulfonil)oxi)butanoico (1,1 g, 5,5 mmol) en NMP (25 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió DMTMM (1,5 mg, 5,5 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo) (511) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 800,7 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,86 (s, 1H), 6,57 – 6,24 (m, 3H), 5,43 – 5,14 (m, 3H), 4,87 – 4,64 (m, 2H), 4,61– 4,45 (m, 1H), 4,15– 3,80 (m, 1H), 3,46– 3,35 (m, 2H), 3,28– 3,15 (m, 1H), 3,02 – 2,90 (m, 1H), 2,66– 2,56 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24– 2,15 (m, 1H), 2,04 – 1,61 (m, 10H), 1,59 – 1,44 (m, 3H), 1,36 – 1,19 (m, 6H), 1,06 – 0,90 (m, 3H),

Etapa 4: A una solución de ácido 5-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanoico (2,9 g, 13,3 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (5 g, 13,3 mmol), DIEA (6,2 ml, 33,7 mmol) y se agitó durante 15 minutos seguido de la adición de (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (5 g, 11,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para dar el producto deseado (5-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-5-

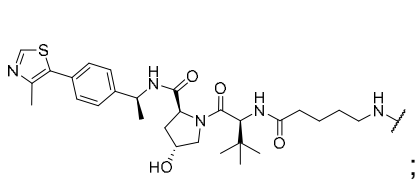
oxopentil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 644,3[M+H]$^+$

Etapa 5: A una solución de (5-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-5-oxopentil)carbamato de terc-butilo (4 g, 6,2 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC ($NH_4HCO_3$) para dar el producto deseado (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 544,5 [M+H]$^+$.

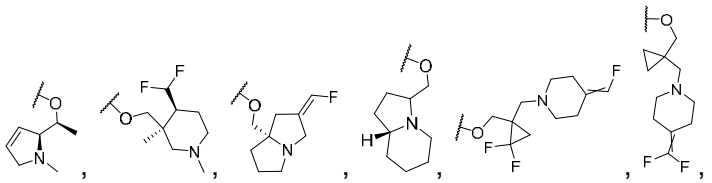
Etapa 6: A una solución de etanosulfonato de (R)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-ilo (200 mg, 0,25 mmol) y (2S,4R)-1-((S)-2-(5-aminopentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (136 mg, 0,25 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó DIEA (645 mg, 5 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo fue purificado mediante pre-HPLC (FA) para dar el producto deseado ((2S,4R)-1-((S)-2-(5-(((S)-1-((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((S)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-14-il)-1-oxobutan-2-il)amino)pentanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida) **(511A)** como sólido blanco. MS m/z (ESI):1233,5 [M+H]$^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,93 (s, 1H), 8,33 – 8,19 (m, 0,45H), 8,14 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, $J$ = 9,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 6,92 – 6,83 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,31 – 5,28 (m, 2H), 4,99 – 4,59 (m, 5H), 4,53 – 4,27 (m, 3H), 4,04 – 3,89 (m, 1H), 3,64 – 3,57

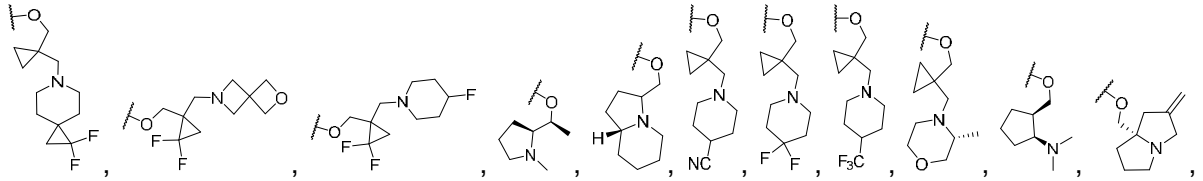
(m, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 2,98 – 2,93 (m, 1H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 7H), 2,32 – 1,61 (m, 15H), 1,55 – 1,25 (m, 15H), 0,96 – 0,88 (m, 12H).

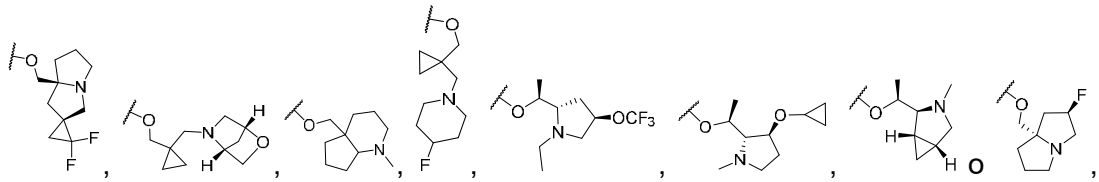
**[565]** El Esquema General 9, como se describe en la presente descripción, puede usarse para fabricar compuestos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, el compuesto 9 del Esquema General 9 descrito en la presente descripción representa los compuestos 304A, 309A, 320A, 325A, 326A, 334A, 337A, 340A, 367A, 375A, 377A, 391A, 408A, 409A, 412A, 417A, 426A, 428A, 443A, 444A, 454A, 455A, 464A, 465A y 475A de la Tabla 1, y el compuesto intermedio 8 del Esquema General 9 corresponde a los compuestos 304, 309, 320, 325, 326, 334, 337, 340, 367, 375, 377, 391, 408, 409, 412, 417, 426, 428, 443, 444, 454, 455, 464, 465 y 475 de la Tabla 1; en donde $R_a$ y $R^{B4}$ son cada uno etilo, $R^{B9}$ es metilo, $R^{B8}$ es fluoro, DG es



; y $R^{B2}$ es

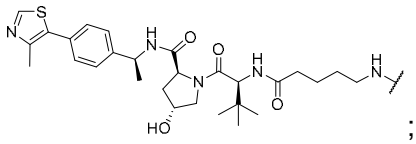
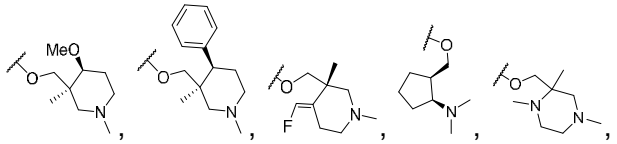
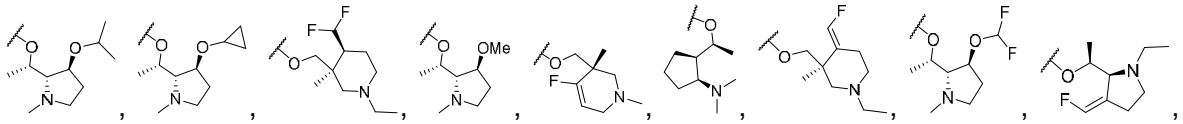
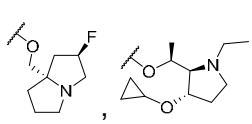
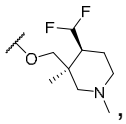


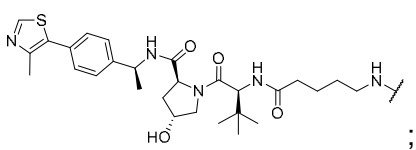
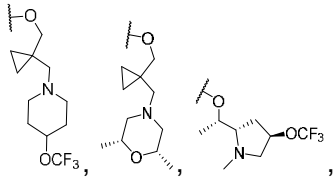
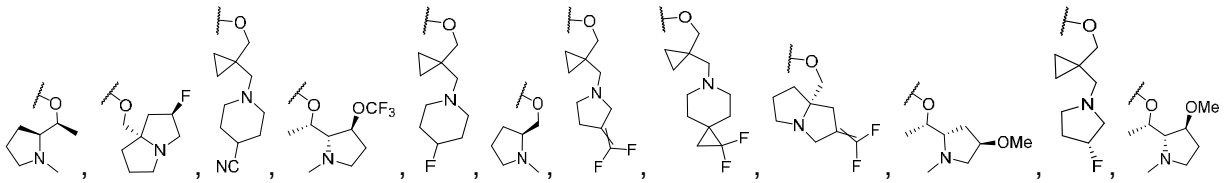


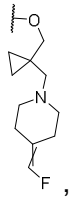
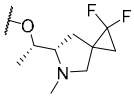
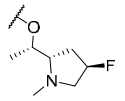
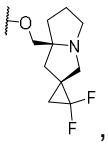


respectivamente. La síntesis del Ejemplo 1g puede adaptarse para fabricar los compuestos descritos anteriormente.

**[566]** El Esquema General 11, como se describe en la presente descripción, puede usarse para fabricar compuestos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, el compuesto 9 del Esquema General 11 descrito en la presente descripción representa los compuestos 308A, 310A, 366A, 378A, 399A, 419A, 430A, 446A, 449A, 462A, 472A, 481A, 487A, 497A, 500A,

506A y 507A de la Tabla 1, y el compuesto intermedio 8 del Esquema General 12 corresponde a los compuestos 308, 310, 366, 378, 399, 419, 430, 446, 449, 462, 472, 481, 487, 497, 500, 506 y 507 de la Tabla 1; en donde $R_a$ y $R^{B4}$ son cada uno etilo, $R^{B9}$ es metilo, $R^{B8}$ es fluoro, DG es  ; y $R^{B2}$ es    o  , respectivamente. La síntesis del Ejemplo 1q puede adaptarse para fabricar los compuestos descritos anteriormente.

**[567]** El Esquema General 12, como se describe en la presente descripción, puede usarse para fabricar compuestos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, el compuesto 9 del Esquema General 12 descrito en la presente descripción representa los compuestos 332A, 333A, 336A, 356A, 361A, 371A, 374A, 390A, 402A, 406A, 407A, 431A, 432A, 433A, 439A, 441A, 469A, 484A y 491 de la Tabla 1, y el compuesto intermedio 8 del Esquema General 12 corresponde a los compuestos 332, 333, 336, 356, 361, 371, 374, 390, 402, 406, 407, 431, 432, 433, 439, 441, 469, 484 y 491 de la Tabla 1; en donde $R_a$ y $R^{B4}$ son cada uno etilo, $R^{B9}$ es metilo, $R^{B8}$ es fluoro, DG es  ; y $R^{B2}$ es  

 ,  ,  o  , respectivamente. La síntesis del Ejemplo 1h, 1i, 1j, 1m o 1p puede adaptarse para fabricar los compuestos descritos anteriormente.

**[568]** Por ejemplo, los compuestos seleccionados a continuación se fabricaron usando al menos uno de los Esquemas Generales 1-12 descritos anteriormente en la presente descripción o un esquema adaptado a partir de los esquemas del Ejemplo 1, o un esquema relacionado. Los espectros de RMN para cada compuesto descritos a continuación siguen el número de compuesto del compuesto de la Fórmula (a) de la Tabla 1: (Compuesto de Fórmula (a) N.° 304) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 333K) δ 6,59 (s, 1H), 5,97 – 5,69 (m, 4H), 5,38 – 5,11 (m, 3H), 4,85 – 4,48 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,82 – 3,62 (m, 2H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 2,53 – 2,49 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 – 1,68 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 – 0,93 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 308) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,86 (s, 1H), 6,55-6,24 (m, 3H), 5,41 – 5,18 (m, 2H), 4,86 – 4,64 (m, 2H), 4,60 – 4,31 (m, 3H), 4,12 – 3,87 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 4H), 3,08 – 3,03 (m, 1H), 2,19 – 1,46 (m, 17H), 1,32 – 1,25 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 – 0,93 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 309) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 333K) δ 6,74 – 6,46 (m, 1H), 6,44 – 6,10 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,41 – 5,17 (m, 2H), 4,85 – 4,43 (m, 5H), 4,16 – 3,84 (m, 1H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 2H), 2,35 – 2,32 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 – 1,62 (m, 11H), 1,57 – 1,47 (m, 3H), 1,36 – 1,28 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 310) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,46-7,17 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,56-6,18 (m, 3H), 5,51-5,12 (m, 2H), 4,93-4,41 (m, 4H), 4,13-3,83 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,79-1,44 (m, 8H), 1,36-1,26 (m, 3H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (s, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 315) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,83 – 7,65

(m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 1H), 7,08 – 6,89 (m, 2H), 6,48 – 6,12 (m, 1H), 5,68 – 5,55 (m, 2H), 5,44 – 5,19 (m, 2H), 4,88 – 4,31 (m, 5H), 4,19 – 3,81 (m, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,12 – 2,90 (m, 2H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 2,13 – 1,48 (m, 14H), 1,34 – 1,26 (m, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,04 – 0,89 (m, 6H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 335) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 1H), 7,10 – 6,70 (m, 3H), 5,63 (d, $J$ = 9,6 Hz, 2H), 5,41 – 5,18 (m, 3H), 4,88 – 4,50 (m, 3H), 4,20 – 3,82 (m, 2H), 3,63 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,10 – 2,99 (m, 1H), 2,47 (d, $J$ = 4,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 2H), 2,19 – 1,48 (m, 10H), 1,35 – 1,22 (m, 6H), 1,06 – 0,94 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 337) 1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,79 – 6,36 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,36 – 5,16 (m, 2H), 4,85 – 4,50 (m, 3H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 4,17 – 3,82 (m, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,28 – 2,95 (m, 1H), 2,48 – 2,23 (m, 9H), 2,07 – 1,68 (m, 6H), 1,60 – 1,42 (m, 7H), 1,32 – 1,26 (m, 3H), 1,22 – 1,13 (m, 2H), 1,03 – 0,93 (m, 3H), 0,70 – 0,61 (m, 2H), 0,47 – 0,39 (m, 2H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 340) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,61 - 6,45 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,44 – 5,11 (m, 2H), 4,80 – 4,60 (m, 2H), 4,59 – 4,45 (m, 6H), 4,40 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 3,83 (m, 1H), 3,28 – 2,93 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,05 - 1,47 (m, 11H), 1,45 – 1,15 (m, 3H), 1,10 – 0,80 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 354) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,84 (d, J=8,8, 1H), 5,82 (d, J=14,8, 2H), 5,37 - 5,19 (m, 3H), 4,86 - 4,52 (m, 3H), 4,20 - 3,90 (m, 3H), 3,41 - 3,20 (m, 3H), 3,12 – 2,96 (m, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 3H), 2,24 - 1,96 (m, 4H), 1,93 - 1,71 (m, 7H), 1,55 - 1,45 (m, 3H), 1,34 -1,22 (m, 4H), 1,04 - 0,94 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 365) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,67 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 3H), 5,37-5,24 (m, 3H), 4,80-4,59 (m, 3H), 4,14-3,96 (m, 3H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,19 – 2,00 (m, 4H), 1,95 – 1,70(m, 7H), 1,56-1,49 (m, 3H), 1,32-1,27 (m, 3H), 1,02-0,96 (m,3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 366) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,89 – 6,58 (m, 2H), 6,55 – 6,24 (m, 3H), 5,38 – 5,17 (m, 2H), 4,87 – 4,50 (m, 4H),4,36 – 4,22 (m, 1H), 4,16 – 3,84 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 3,25 – 3,01 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,05 – 1,70 (m, 8H), 1,57 – 1,46 (m, 3H), 1,33

– 1,25 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,05 – 0,92 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 367) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,59 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,36 – 5,21 (m, 2H), 4,86 – 4,53 (m, 4H), 4,44 – 4,28 (m, 2H), 4,12 – 3,87 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 2,64 – 2,54 (m, 2H), 2,43 – 2,28 (m, 7H), 2,12 – 1,43 (m, 13H), 1,34 – 1,24 (m, 3H), 1,01 – 0,95 (m, 3H), 0,67 (s, 2H), 0,45 (s, 2H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 375) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO--*d*$_6$) δ 6,57 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,33 – 5,19 (m, 3H), 4,80 – 4,54 (m, 3H), 4,10 – 3,84 (m, 1H), 3,40 – 3,3 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 2,98 – 2,93 (m, 1H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,05 – 1,72 (m, 8H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,55 – 1,47 (m, 3H), 1,32 – 1,26 (m, 6H), 1,02 – 0,94 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 377) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,70 -6,40 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,50 – 5,00 (m, 3H), 4,80 - 4,49 (m, 3H), 4,13 – 3,85 (m, 1H), 3,50 – 3,30 (m, 2H), 3,27 – 2,99 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,06 – 1,63 (m, 11H), 1,49 – 1,07 (m, 13H), 1,06 – 0,91 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 378) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$, 333K) δ 6,88 – 6,85(m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,17 (s, 2H) 5,38 – 5,11 (m, 2H), 4,83 –4,54 (m, 4H), 4,15 – 3,91 (m, 2H), 3,44 – 3,24 (m, 2H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,05 – 1,44 (m, 16H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05 – 0,92 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 388) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 6,59 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,40 – 5,17 (m, 3H), 4,87 – 4,52 (m, 3H), 4,21 – 3,89 (m, 3H), 3,15 – 2,79 (m, 6H), 2,36 – 2,30 (m, 3H), 2,23 – 2,00 (m, 4H), 1,96 – 1,69 (m, 8H), 1,57 – 1,46 (m, 3H), 1,18 – 0,97 (m, 7H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 393) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,14 – 7,13 (d, *J* = 4Hz, 1H), 6,58 – 6,55 (m, 2H), 5,42 – 5,08 (m, 3H), 4,90 – 4,48 (m, 3H), 4,15 – 3,89 (m, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 4H), 2,05 – 1,64 (m, 8H), 1,60 – 1,46 (m, 3H), 1,39 – 1,24 (m, 6H), 1,06 – 0,93 (m, 6H), 0,52 – 0,58 (m, 4H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 399) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 6,86 (s, 1H), 6,58 – 6,26 (m, 3H), 5,44 – 5,15 (m, 2H), 4,87 – 4,35 (m, 5H), 4,15 – 3,88 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 3,26 – 3,02 (m, 1H), 2,69 – 2,53 (m, 2H), 2,40 – 2,23 (m, 6H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,04 – 1,71 (m, 6H), 1,58 – 1,46 (m, 3H), 1,34 – 1,26 (m, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 – 0,93

(m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 403) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,65 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,50 – 5,42 (m, 1H), 5,37 – 5,18 (m, 2H), 4,83 – 4,52 (m, 3H), 4,20 – 3,90 (m, 3H), 3,14 – 3,01 (m, 4H), 2,95 – 2,80 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,21 – 1,73 (m, 10H), 1,62 – 1,44 (m, 6H), 1,20 – 1,04 (m, 4H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 413) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,86 – 7,70 (m, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 1H), 7,14 – 6,90 (m, 2H), 6,87 – 6,58 (m, 1H), 5,63 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 5,44 – 5,21 (m, 2H), 4,91 – 4,74 (m, 1H), 4,73 – 4,48 (m, 3H), 4,40 – 4,24 (m, 1H), 4,19 – 3,80 (m, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 2H), 3,28 – 3,01 (m, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,27 – 2,38 (m, 2H), 2,26 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,67 (m, 8H), 1,60 – 1,44 (m, 3H), 1,25 – 1,38 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,08 – 0,93 (m, 6H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 417) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 333K) δ 6,58 (s, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,36 – 5,16 (m, 2H), 4,80 – 4,55 (m, 4H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 3,25 – 3,18(m, 1H), 2,34 – 2,30 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 1,99 – 1,43 (m, 16H), 1,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 3H).( Compuesto de Fórmula (a) No. 419) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 333K) δ 6,89 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,37 – 5,14 (m, 3H), 4,86 – 4,51 (m, 3H), 4,09 – 3,86 (m, 2H), 3,69 – 3,53 (m, 1H), 3,44 – 3,30 (m, 4H), 2,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,05 – 1,64 (m, 8H), 1,53 (s, 3H), 1,37 – 1,27 (m, 6H), 1,09 – 0,95 (m, 9H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 426) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,58 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,32 – 5,18 (m, 2H), 4,91 – 4,52 (m, 5H), 4,14 – 3,90 (m, 3H), 3,59 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 2,43 – 2,23 (m, 5H), 2,03 – 1,95 (m, 2H), 1,92 – 1,85 (m, 2H), 1,83 – 1,79 (m, 2H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 3H), 1,33 – 1,26 (m, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 428) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,59 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,35 – 5,20 (m, 2H), 4,90 – 4,50 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,15 – 3,85 (m, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 3,12 – 3,00 (m, 2H), 2,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,35 – 2,32 (m, 3H), 2,11 – 1,92 (m, 4H), 1,88 – 1,64 (m, 7H), 1,57 – 1,43 (m, 5H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03 – 0,97 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 429) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,80 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,36 – 5,11 (m, 2H), 4,87 –

4,53 (m, 3H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 3,42 – 3,41 (m, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,76 – 2,70 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,11 – 1,46 (m, 18H), 1,35 – 1,24 (m, 3H), 1,08 – 0,90 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 430) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,86 (s, 1H), 6,63 – 6,18 (m, 3H), 5,43 – 5,06 (m, 3H), 4,93 – 4,38 (m, 3H), 4,19 – 3,85 (m, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 3,27 – 2,96 (m, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 4H), 2,05 – 1,64 (m, 8H), 1,60 – 1,46 (m, 3H), 1,39 – 1,18 (m, 6H), 1,09 – 0,83 (m, 3H), 0,53 – 0,23 (m, 4H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 434) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,79 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,40 – 5,14 (m, 3H), 4,89 – 4,45 (m, 3H), 4,15 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,26 – 3,00 (m, 4H), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,24 – 2,29 (m, 7H), 2,06 – 1,61 (m, 8H), 1,58 – 1,44 (m, 3H), 1,38 – 1,21 (m, 6H), 1,07 –0,89 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 435) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 5,61 - 5,48 (m, 1H), 5,36 (d, $J$ = 53,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,45 (m, 5H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,23 - 3,05 (m, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,10-1,91(m, 4H), 1,90 - 1,70 (m, 5H), 1,56 – 1,43 (m, 3H), 1,34 - 1,22 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 436) $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,61 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,56-5,47 (m, 1H), 5,29 (d, $J$ = 52,8 Hz, 1H), 5,13 (d, $J$ = 13,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,15-2,96 (m, 4H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,21-1,99 (m, 4H), 1,91-1,76 (m, 4H), 1,71-1,53 (m, 5H), 1,49 (d, $J$ = 6,8 Hz, 2H), 1,21-0,97 (m, 5H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 437) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,80 (s, 2H), 6,54 – 6,09 (m, 2H), 5,46 – 5,16 (m, 2H), 4,86 – 4,32 (m, 5H), 4,16 – 3,86 (m, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,14 – 1,62 (m, 14H), 1,57 – 1,46 (m, 3H), 1,34 – 1,25 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,03 – 0,92 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 438) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,80 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,43 – 5,14 (m, 2H), 4,86 – 4,48 (m, 3H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 4,14 – 3,86 (m, 1H), 3,30 – 2,98 (m, 2H), 2,48 – 2,26 (m, 9H), 2,13 – 1,64 (m, 7H), 1,60 – 1,41 (m, 7H), 1,34 – 1,29

(m, 3H), 1,24 – 1,13 (m, 2H), 1,07 – 0,92 (m, 3H), 0,66 (s, 2H), 0,44 (s, 2H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 449) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,86 (s, 1H), 6,52-6,25 (m, 3H), 5,36 – 5,17 (m, 3H), 4,85 – 4,50 (m, 3H), 4,11-3,82 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,45 -2,33 (m, 4H), 1,99 – 1,71 (m, 9H), 1,56 – 1,48 (m, 3H),1,31-1,27 (m, 6H), 1,08 – 0,91 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 458) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7. 84 - 7,71(m, 1H), 7. 39 - 7,26(m, lH), 7. 71- 6,91(m, 2H), 5,63 (d, $J$ = 11,2 Hz, 2H), 5,40 – 5,18 (m, 3H), 4,85 - 4,52 (m, 3H), 4,23 - 4,07 (m, 1H), 3,94 l– 3,29 (m, 2H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 3H) 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,45 – 2,31 (m, 4H), 2,10 – 1,64 (m, 9H), 1,59 – 1,45 (m, 3H), 1,36 - 1,24 (m, 6H), 1,07 - 0,94 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 462) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,87 (s, 1H), 6,58 – 6,26 (m, 3H), 5,46 – 5,17 (m, 3H), 4,90 – 4,31 (m, 5H), 4,15 – 3,85 (m, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 3,10 – 2,65 (m, 3H), 2,35 – 2,24 (m, 4H), 2,06 – 1,69 (m, 6H), 1,59 – 1,46 (m, 3H), 1,33 –1,26 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,05 – 0,93 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 464) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,61 -6,45 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,90 – 5,13 (m, 3H), 4,84 – 4,65 (m, 2H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,12 – 3,86 (m, 2H), 3,44 – 3,40 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 3,10 – 2,81 (m, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,45 – 2,25 (m, 7H), 2,02 – 1,69 (m, 8H), 1,58 – 1,45 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 6H), 1,06 – 0,92 (m, 3H), 0,49 – 0,28 (m, 4H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 465) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,73 – 6,33 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,41 – 5,13 (m, 3H), 4,89 – 4,45 (m, 3H), 4,17 – 3,80 (m, 1H), 3,27 – 2,95 (m, 4H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,07 – 1,41 (m, 12H), 1,37 – 1,25 (m, 6H), 1,06 – 0,91 (m, 3H), 0,73 – 0,60 (m, 1H), 0,20 – 0,07 (m, 1H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 471) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,52 – 5,41 (m, 1H), 5,38 – 5,18 (m, 2H), 4,86 – 4,49 (m, 3H), 4,23 – 3,88 (m, 3H), 3,42 - 3,20 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 3H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,20 – 2,04 (m, 2H), 2,04 – 1,97 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,33 – 1,44 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 472) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,86 (s, 1H), 6,57 – 6,21 (m, 3H), 6,61 – 6,54 (m, 1H), 5,42 – 5,12 (m,

2H), 4,86 – 4,45 (m, 3H), 4,16 – 3,81(m, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 3,31 – 2,99 (m, 2H), 2,25 – 2,12 (m, 6H), 2,07 – 1,48 (m, 16H), 1,33 – 1,23 (m, 6H), 1,04 – 0,91 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 474) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,69 – 6,38 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,65 – 5,62 (m, 1H), 5,38 – 5,27 (m, 1H), 5,23 – 5,13 (m, 1H), 4,85 – 4,63 (m, 3H), 4,14 – 3,82 (m, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 3,25 – 3,11(m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 6H), 2,02 – 1,68 (m, 10H), 1,58- 1,47 (m, 4H), 1,32 – 1,23 (m, 9H), 1,02 – 0,93 (m, 3H).( Compuesto de Fórmula (a) No. 475) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$) δ 6,59 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,38 – 5,19 (m, 3H), 4,85 – 4,55 (m, 3H), 4,20 – 3,94 (m, 3H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,13 – 2,97 (m, 3H), 2,89 – 2,81 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 – 1,95 (m, 5H), 1,93 – 1,77 (m, 7H), 1,56 – 1,48 (m, 3H), 1,31 (t, $J$ = 7,6 Hz, 3H), 1,03 – 0,97 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 481) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 333K) δ 6,87 (s, 1H), 6,82 – 6,34 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 5,40 – 5,16 (m, 2H), 4,91 – 4,48 (m, 4H), 4,36 (d, $J$ = 10,4 Hz, 1H), 4,20 – 3,85 (m, 1H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 3,27 – 3,18 (m, 1H), 2,82 – 2,69 (m, 2H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,38 – 2,17 (m, 3H), 2,13 – 1,67 (m, 8H), 1,58 – 1,43 (m, 3H), 1,30 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,06 – 0,91 (m, 6H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 487) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 333K) δ 6,92 – 6,84 (m, 1H), 6,83 – 6,38 (m, 2H), 6,15 (d, 2H), 5,40 – 5,14 (m, 3H), 4,88 – 4,47 (m, 4H), 4,16 – 3,85 (m, 1H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 4H), 2,12 – 1,67 (m, 8H), 1,62 – 1,45 (m, 3H), 1,40 – 1,27 (m, 6H), 1,06 – 0,90 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 490) $^1$H NMR ( DMSO- $d_6$, 400 MHz) δ 6,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,56 – 6,40 (m, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,50 – 5,42 (m, 1H), 5,37 – 5,19 (m, 2H), 4,81 – 4,53 (m, 3H), 4,19 – 3,91 (m, 3H), 3,10 – 2,81 (m, 6H), 2,23 – 1,73 (m, 10H), 1,52 (s, 6H), 1,18 – 1,04 (m, 4H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 496) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,59 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,36 – 5,20 (m, 2H), 4,85 – 4,37 (m, 4H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 4,11 – 3,90 (m, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 2H), 3,21 – 3,18 (m, 2H), 3,12 – 3,10 (m, 1H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 – 2,18 (m, 4H), 2,08 – 1,77 (m, 8H), 1,63 – 1,49 (m, 10H), 1,31 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,02 – 0,95 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 497) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 333K) δ 6,96 – 6,63 (m, 2H), 6,49 (s,

1H), 6,16 (s, 2H), 5,39 – 5,14 (m, 3H), 4,87 – 4,47 (m, 3H), 4,19 – 3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 3,24 – 3,17 (m, 1H), 3,13 – 3,09 (m, 1H), 3,04 – 2,90 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 2,38 – 2,14 (m, 3H), 2,08 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,43 (m, 3H), 1,36– 1,27 (m, 6H), 1,09 – 0,94 (m, 6H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 503) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,10 – 7,08 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 6,61 – 6,36 (d, $J$ = 16 Hz, 2H), 5,42 – 5,08 (m, 3H), 4,87 – 4,50 (m, 3H), 4,19 – 3,85 (m, 3H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 3,26 – 3,01 (m, 4H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,17 – 1,70 (m, 12H), 1,60 – 1,46 (m, 3H), 1,38 – 1,25 (m,3H), 1,07 – 0,91 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 506) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,87 – 6,86 (d, $J$ = 4Hz, 1H), 6,63 – 6,18 (m, 3H), 5,43 – 5,06 (m, 3H), 4,90 – 4,43 (m, 3H), 4,14 – 3,85 (m, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 3,03 – 2,83 (m, 3H), 2,45 – 2,28 (m,2H), 2,05 – 1,64 (m, 8H), 1,60 – 1,46 (m, 3H), 1,39 – 1,24 (m, 6H), 1,06 – 0,96 (m, 6H), 0,48 – 0,23 (m, 4H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 507) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 333K) δ 6,94 – 6,77 (m, 1H), 6,59 – 6,10 (m, 4H), 5,39 – 5,20 (m, 2H), 4,87 – 4,43 (m, 5H), 4,12 – 3,88 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,31 – 3,19 (m, 1H), 2,92 – 2,75 (m, 2H), 2,18 – 1,63 (m, 14H), 1,58 – 1,45 (m, 3H), 1,35 – 1,28 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 – 0,93 (m, 3H). (Compuesto de Fórmula (a) No. 508) $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, 60°C) δ 6,58 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,28 – 5,21 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,68 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,45 – 3,31 (m, 4H), 3,18 (s, 1H), 2,76 (dd, $J_1$ = 10,8 Hz, $J_2$ = 11,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 5H), 2,02 – 1,66 (m, 8H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (t, $J$ = 7,6 Hz, 3H), 1,02-0,99 (m, 6H), 0,65 (s, 2H), 0,43 (s, 2H).

**[569]** **Ejemplo 2**: Secuencias Ras

**[570]** Secuencia de tipo silvestre de K-Ras humano (SEQ ID NO. 1)

1 MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI

101 KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ

151 GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM

**[571]** K-Ras G12D humano (SEQ ID NO. 2)

1 MTEYKLVVVG ADGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI

101 KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ

151 GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM

**[572]** K-Ras G12V humano (SEQ ID NO. 3)

1 MTEYKLVVVG AVGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI

101 KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ

151 GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM

**[573]** K-Ras G12S humano (SEQ ID NO. 4):

1 MTEYKLVVVG ASGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI

101 KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ

151 GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM

**[574]** N-Ras humano de tipo silvestre (SEQ ID NO. 5)

1 MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNSKSF ADINLYREQI

101 KRVKDSDDVP MVLVGNKCDL PTRTVDTKQA HELAKSYGIP FIETSAKTRQ

151 GVEDAFYTLV REIRQYRMKK LNSSDDGTQG CMGLPCVVM

**[575]** H-Ras G12D (SEQ ID NO. 6)

1 MTEYKLVVVG ADGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHQYREQI

101 KRVKDSDDVP MVLVGNKCDL AARTVESRQA QDLARSYGIP YIETSAKTRQ

151 GVEDAFYTLV REIRQHKLRK LNPPDESGPG CMSCKCVLS

**[576]** H-Ras de tipo silvestre (SEQ ID NO. 7)

1 MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHQYREQI

101 KRVKDSDDVP MVLVGNKCDL AARTVESRQA QDLARSYGIP YIETSAKTRQ

151 GVEDAFYTLV REIRQHKLRK LNPPDESGPG CMSCKCVLS

**[577]** N-Ras G12D humano (SEQ ID NO. 8)

1 MTEYKLVVVG ADGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNSKSF ADINLYREQI

101 KRVKDSDDVP MVLVGNKCDL PTRTVDTKQA HELAKSYGIP FIETSAKTRQ

151 GVEDAFYTLV REIRQYRMKK LNSSDDGTQG CMGLPCVVM

**[578]** K-Ras G12C humano (SEQ ID NO. 9)

1 MTEYKLVVVG ACGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET

51 CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI

101 KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ

151 GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM

**[579]** **Ejemplo 3**: Expresión de proteína

**[580]** Las construcciones de expresión de ADN que codifican para una o más secuencias de proteínas de interés (por ejemplo, fragmentos KRAS de las mismas, variantes mutantes de las mismas, etc.), y sus secuencias de ADN correspondientes se optimizan para la expresión en E. coli y se sintetizan mediante, por ejemplo, la tecnología GeneArt en Life Technologies. En algunos casos, las secuencias de proteínas de interés se fusionan con una etiqueta (por ejemplo, glutatión S-transferasa (GST), histidina (His) o cualquier otra etiqueta de afinidad) para facilitar la expresión recombinante y la purificación de la proteína de interés. Esta etiqueta se puede escindir después de la purificación. De manera alternativa, esta etiqueta puede permanecer intacta para la proteína de interés y puede no interferir con las actividades (por ejemplo, unión y/o fosforilación diana) de la proteína de interés.

**[581]** Una construcción de expresión resultante se codifica adicionalmente con (i) secuencias de sitio att en los extremos 5’ y 3’ para la subclonación en varios vectores de destino usando,

por ejemplo, la tecnología Gateway, así como (ii) un sitio de proteasa del virus del grabado del tabaco (TEV) para la escisión proteolítica de una o más secuencias de etiqueta. Los vectores de destino aplicados pueden ser una serie de vectores pET de Novagen (por ejemplo, con gen de resistencia a ampicilina), que proporciona una fusión extremo N de una etiqueta GST al gen integrado de interés y/o una serie de vectores pET (por ejemplo, con gen de resistencia a ampicilina), que proporciona una fusión extremo N de una etiqueta His al gen integrado. Para generar los vectores de expresión finales, la construcción de expresión de la proteína de interés se clona en cualquiera de los vectores de destino aplicados. Los vectores de expresión se transforman en una cepa de E. coli, por ejemplo, BL21 (DE3). El cultivo de las cepas transformadas para la expresión se realiza en un fermentador de 10 L y 1 L. Los cultivos se cultivan, por ejemplo, en medios Terrific Broth (MP Biomedicals, Kat. #1 13045032) con 200 µg/mL de ampicilina a una temperatura de 37 °C a una densidad de 0.6 (OD600), se cambió a una temperatura de ~27 °C (para vectores de expresión K-Ras) inducida para la expresión con IPTG 100 mM, y se cultivó adicionalmente durante 24 horas. Después del cultivo, las células de E. coli transformadas se cosechan por centrifugación y el sedimento resultante se suspende en un amortiguador de lisis, como se proporciona a continuación, y se lisan pasando tres veces a través de un dispositivo de alta presión. El lisado se centrifuga (49000 g, 45 min, 4 °C) y el sobrenadante se usa para purificación adicional.

**[582]** **Ejemplo 4**: Purificación de Proteína Ras

**[583]** Una construcción Ras (por ejemplo, K-Ras de tipo silvestre o un mutante tal como K-Ras G12S, K-Ras G12D, K-Ras G12V o K-Ras G12C) o una variante de la misma se etiqueta con GST. El cultivo de E. coli de un fermentador de 10 L se lisó en amortiguador de lisis (50 mM Tris HCl 7.5, 500 mM NaCl, 1 mM DTT, 0.5 % de CHAPS, cóctel inhibidor de proteasa completo-(Roche)). Como primer paso de cromatografía, el lisado centrifugado se incuba con 50 mL de Glutatión Agarosa 4B (Macherey-Nagel; 745500.100) en un matraz giratorio (16 h, 10 °C). La Glutatión agarosa 4B cargada con proteína se transfiere a una columna de cromatografía

conectada a un sistema de cromatografía, por ejemplo, un sistema de cromatografía Akta. La columna se lava con amortiguador de lavado (50 mM Tris HCl 7.5, 500 mM NaCl, 1 mM DTT) y la proteína unida se eluye con amortiguador de elución (50 mM Tris HCl 7.5, 500 mM NaCl, 1 mM DTT, 15 mM glutatión). Las fracciones principales del pico de elución (monitoreadas por OD280) se agrupan. Para una purificación adicional mediante cromatografía de exclusión por tamaño, el volumen de eluido anterior se aplica a una columna Superdex 200 HR prep grado (GE Healthcare) y se recolectan las fracciones de pico resultantes de la proteína de fusión eluida. Se pueden realizar análisis de espectrometría de masas nativa de el contructo de proteína purificada final para evaluar su carga homogénea con GDP.

**[584]** **Ejemplo 5**: HTRF (ensayo homogéneo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo)

**[585]** La capacidad de un compuesto de la presente descripción para reducir una salida de señalización Ras se puede demostrar mediante un ensayo HTRF. Este ensayo también se puede utilizar para evaluar una inhibición o reducción selectiva de la salida de señalización de una proteína Ras mutante en relación con un tipo silvestre, o en relación con una proteína Ras mutante diferente. Por ejemplo, la interacción de equilibrio de KAS de tipo silvestre o K-Ras mutante (por ejemplo, de tipo silvestre o un mutante de este) con SOS1 (por ejemplo, hSOS1) se puede evaluar como un proxy o una indicación para la capacidad de un compuesto de la presente para unirse e inhibir la proteína Ras. El ensayo HTRF detecta de (i) un donante de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) (por ejemplo, antiGST-Europio) que se une al mutante K-Ras etiquetado con GST a (ii) un aceptor de FRET (por ejemplo, anti-6His-XL665) unido a un hSOS1 etiquetado con His.

**[586]** El amortiguador de ensayo puede contener ~5 mM HEPES pH 7.4, ~150 mM NaCl, ~ 1 mM DTT, 0.05 % BSA Y 0.0025 % (v/v) Igepal. Se prepara una solución de trabajo de Ras en un amortiguador de ensayo que contiene habitualmente una cantidad adecuada de la construcción de proteína (por ejemplo, K-Ras mutante etiquetado con GST) y el donante de

FRET (por ejemplo, antiGST-Eu (K) de Cisbio, Francia). Se prepara una solución de trabajo de SOS1 en un amortiguador de ensayo que contiene una cantidad adecuada del constructo de proteína (por ejemplo, His-hSOS1) y el aceptor de FRET (por ejemplo, anti-6His-XL665 de Cisbio, Francia). Una cantidad adecuada de la construcción de proteína dependerá del rango de actividad o rango de valores de IC50 que se detecta o se está investigando. Para detectar un IC50 dentro de un intervalo de 500 nM, se pueden utilizar las construcciones de proteínas del mismo intervalo de molaridad. Se prepara una solución de control de inhibidor en un amortiguador de ensayo que contiene una cantidad comparable del aceptor de FRET sin la proteína SOS1.

**[587]** Un volumen fijo de DMSO con o sin compuesto de prueba se transfiere a una placa de 384 pocillos. Se adiciona solución de trabajo Ras a todos los pocillos de la placa de prueba. La solución de trabajo SOS1 se adiciona a todos los pocillos, excepto a aquellos que posteriormente se llenan con la solución de control del inhibidor. Después de la incubación durante aproximadamente 10 minutos o más, se mide la fluorescencia con un lector de placas M1000Pro (Tecan) usando detección HTRF (excitación 337 nm, emisión 1 : 620 nm, emisión 2: 665 nm). Los compuestos se prueban por duplicado a diferentes concentraciones (por ejemplo, 10 µM, 2.5 µM, 0.63 µM, 0.16 µM, 0.04 µM, 0.01 µM compuesto de prueba). Los datos ratiométricos (es decir, emisión 2 dividida por emisión 1) se usan para calcular los valores de IC50 contra ras usando GraphPad Prism (software GraphPad). Se puede obtener una salida de señalización medida en términos de valores de IC50 y se puede calcular una relación de IC50 contra un mutante con respecto a otro mutante. Por ejemplo, una reducción selectiva de la salida de señalización K-Ras G12D puede evidenciarse por una relación mayor que uno. En particular, se evidencia una reducción selectiva de la señalización de K-Ras G12D en relación con la señalización de K-Ras WT, si la relación de IC50 (contra K-Ras WT) a IC50 (contra K-Ras G12D) es mayor que 1. En algunas modalidades, se espera que uno o más compuestos objeto descritos en la presente descripción exhiban la inhibición selectiva de un mutante Ras

(por ejemplo, G12D) sobre WT en al menos 1 vez y, en algunos casos, más de 2, 3, 4 o 5 veces. En algunas modalidades, se espera que los compuestos objeto exhiben una IC50 contra K-Ras mutantes (por ejemplo, G12D) menor de 500 μM, tal como menor de 100 nM, 50 nM o incluso menos.

**[588]** La capacidad de uno o más compuestos ejemplificados en la Tabla 1 para inhibir el KRAS de tipo silvestre o un KRAS mutante se demuestra utilizando los procedimientos descritos anteriormente. Se describen a continuación los valores de IC50 resultantes de compuestos ilustrativos contra KRAS G12S, KRAS G12D y KRAS de tipo silvestre usando el ensayo HTRF descrito en la presente descripción. Los números compuestos corresponden a los números y estructuras proporcionados en la **Tabla 1** y el **Ejemplo 1**.

**[589]** Los siguientes compuestos inhiben KRas G12S con un valor de IC50 de menos de 1000 nM: 301, 302, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 314, 315, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 375A, 376, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 479, 481, 483, 484, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 500A, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 510A, 511 y 511A. Los siguientes compuestos inhiben KRas G12S con un valor de IC50 mayor o igual a 1000 nM y menor de 5 micromolares: 303, 321, 348, 365, 368, 377, 416, 452, 453, 461, 467, 477, 478 y 480. Los siguientes compuestos inhiben KRas G12D con un valor de IC50 menor de 1000 nM: 302, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 312, 314, 315, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342,

343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 365, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 375A, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 479, 481, 483, 484, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 500A, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 510A, 511 y 511A. Los siguientes compuestos inhiben KRas G12D con un valor de IC50 mayor o igual a 1000 nM y menor de 5 micromolares: 301, 303, 311, 321, 368, 452, 453, 461, 478 y 480. Los siguientes compuestos inhiben la proteína KRas WT con un valor de IC50 menor de 1000 nM: 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 314, 315, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 375A, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 479, 480, 481, 483, 484, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 500A, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 510A, 511 y 511A. Los siguientes compuestos inhiben la proteína KRas WT con un valor de IC50 mayor o igual a 1000 nM y menor de 5 micromolares: 321, 392 y 478.

**[590]** **Ejemplo 6**: Ensayo de actividad de GTPasa

**[591]** La capacidad de un compuesto de la presente descripción para inhibir una señalización

de proteína Ras se puede demostrar mediante una actividad de GTPasa reducida. Este ensayo también se puede usar para evaluar la inhibición selectiva de una proteína Ras mutante en relación con un tipo silvestre o una proteína Ras mutante diferente. Por ejemplo, el ensayo se puede usar para establecer la capacidad de un compuesto en cuestión para inhibir selectivamente Kras G12D con respecto al tipo salvaje, KRAS G12D con respecto a KRAS G12V, KRAS G12D con respecto a KRAS G12S, KRAS G12C con respecto a KRAS G12S, o KRAS G12C con respecto a KRAS G12V o de tipo silvestre. En particular, la actividad de GTPasa intrínseca y estimulada por proteína activadora de GTPasa (GAP) para la construcción K-Ras o un mutante de esta se puede medir usando el sistema de ensayo de fosfato EnzCheck (Life Technologies). Por ejemplo, las proteínas K-Ras WT, K-Ras D154Q mutante, K-Ras G12D mutante, K-Ras G12S mutante y K-Ras G12D/D154Q mutante (2.5 mg/mL) en amortiguador (20 mmol/L Tris, pH 8.0, 50 mM NaCl) se cargan con GTP a temperatura ambiente durante 2 horas mediante la exposición a amortiguador de intercambio que contiene EDTA. Las proteínas se intercambian con amortiguador por amortiguador de ensayo (Tris 30 mM, pH 7.5, DTT 1 mM) y la concentración se ajusta a 2 mg/mL. La carga de GTP se verifica por retroextracción de nucleótidos usando urea 6M y evaluación de picos de nucleótidos por HPLC usando una columna de intercambio iónico. El ensayo se realiza en una placa transparente de 384 pocillos (Costar) combinando proteínas K-Ras cargadas con GTP (50 mM final) con ribonucleósido de 2-AMINO-6-MERCAPTO-7-METILPURINA (MESG) (200 mM final) y purina nucleótido fosforilasa (5 U/mL final). La hidrólisis de GTP se inicia por la adición de $MgCl_2$ a una concentración de trabajo de 40 mM. Para la estimulación con GAP, se puede incluir el activador 1 de la proteína Ras p21 (P120GAP) a 50 mM. La absorbancia a 360 nm puede medirse cada 8 a 15 s durante 1.000 s a 20 °C. Las muestras se prueban con o sin un compuesto sujeto descrito en la presente descripción para evaluar la capacidad de cada compuesto para inhibir la señalización de una proteína Ras dada (por ejemplo, un KRAS mutante dado) de interés.

**[592] Ejemplo 7**: Ensayo de intercambio de nucleótidos

**[593]** La capacidad de un compuesto de la presente descripción para inhibir una señalización de proteína Ras se puede demostrar mediante una actividad de intercambio de nucleótidos reducida. Este ensayo también se puede usar para evaluar la inhibición selectiva de una proteína Ras mutante en relación con un tipo silvestre o una proteína Ras mutante diferente. Por ejemplo, la proteína K-Ras cargada con 250 nM o 500 nM de GDP (por ejemplo, de tipo silvestre o un mutante de este que incluye los mencionados en el Ejemplo 4), cada una se incuba con diferentes concentraciones de compuestos (por ejemplo, ~60 μM, ~20 μM, ~6.7 μM, ~2.2 μM, ~0.7 μM, o ~0.2 μM compuesto de la presente). También se incluye una reacción de control sin el compuesto de la presente. Se adiciona proteína SOS1 (dominio catalítico) a la solución de proteína K-Ras. La reacción de intercambio de nucleótidos se inicia mediante la adición de GDP marcado fluorescente (guanosina 5'-difosfato, BODIPY™ FL 2'-(o 3 ')-O-(N-(2-aminoetil) uretano) a una concentración final de 0.36 μM. Se mide la fluorescencia cada 30 s durante 70 minutos a 490 nm/515 nm (excitación/emisión) en un lector de placas M1000Pro (Tecan). Los datos se exportan y analizan para calcular una IC50 usando GraphPad Prism (software GraphPad). Las muestras se pueden analizar con o sin un compuesto de la presente descripción para evaluar la capacidad del compuesto para inhibir la señalización de K-Ras o su IC50 contra una proteína Ras dada (por ejemplo, un K-Ras mutante dado) de interés.

**[594]** **Ejemplo 8**: Pruebas de modificación de la proteína Ras mediante unión covalente

**[595]** Los compuestos de prueba se preparan como soluciones madre 10 mM en DMSO (Fisher cat#BP231-100). La proteína KRAS (1-169 de tipo silvestre cargado con GDP etiquetado con His, G12S 1-169 cargado con GDP etiquetado con His o G12D 1-169 cargado con GDP etiquetado con His) se diluye a ~2 μM en el amortiguador apropiado (por ejemplo, un amortiguador Hepes en condiciones fisiológicas). Para probar la modificación de KRAS, los compuestos se diluyen a una concentración de prueba final 50X en DMSO en placas de almacenamiento de 96 pocillos. Se agregan 2 μL de los compuestos 50X diluidos a los pocillos apropiados en la placa de PCR (Fisher cat#AB-0800). Se agregan ~49 μL de la solución de

proteína madre a cada pocillo de la placa de PCR de 96 pocillos. Las reacciones se mezclan cuidadosamente. La placa se sella bien con un sello de placa de aluminio y se almacena en un cajón a temperatura ambiente durante 24 horas. Después se agregan 5 µL de ácido fórmico al 2% (Fisher cat# A117-50) en MilliQ $H_2O$ a cada pocillo, seguido de la mezcla con una pipeta. La placa se vuelve a sellar con sello de aluminio y se almacena hasta el análisis de espectrometría de masas.

**[596]** El grado de modificación covalente de las proteínas KRAS puede determinarse mediante análisis de espectrometría de masas por electropulverización de cromatografía líquida de las proteínas intactas en un espectrómetro de masas Thermo Q-Exactive Plus. Se inyectan 20 µL de muestra en una columna bioZen 3.6 µm Intact C4 (Phenomenex cat# 00B-4767-AN) colocada en un horno de columna ajustado a 40 °C y se separa usando un gradiente de LC adecuado de ~20 % a ~60 % de solvente B. El solvente A es 0.1 % de ácido fórmico y el solvente B es 0.1 % de ácido fórmico en acetonitrilo. Los ajustes de la fuente HESI se establecen en 40, 5 y 1 para el flujo de gas de vaina, auxiliar y de barrido, respectivamente. El voltaje de pulverización es de 4 kV y la temperatura del capilar es de 320 °C. El nivel de RF de la lente S es 50 y la temperatura del calentador de gas auxiliar se establece en 200 °C. La espectrometría de masas se adquiere utilizando un rango de escaneo de 650 a 1750 m/z utilizando polaridad positiva a una resolución de masa de 70.000, AGC objetivo de 1e6 iones y tiempo de inyección máximo de 250 ms. El espectro de masas de proteínas registrado se deconvoluciona del archivo de datos sin procesar usando Protein Deconvolution v4.0 (Thermo). La masa proteica y las masas de aducto se exportan con sus intensidades máximas. Las intensidades de pico para la proteína no modificada y modificada se usan para calcular el porcentaje de modificación covalente de la proteína KRAS con base en la siguiente ecuación: % de modificación de la proteína KRAS = ((KRAS-compuesto) / (KRAS) + (KRAS-Compuesto)) *100.

**[597]** **Ejemplo 9**: Ensayo celular Ras

**[598]** La capacidad de un compuesto de la presente descripción para inhibir una señalización de la proteína Ras se puede demostrar inhibiendo el crecimiento de línea celular mutante KRAS dada. Por ejemplo, este ensayo también se puede utilizar para evaluar una inhibición del crecimiento selectivo de una proteína Ras mutante en relación con un tipo silvestre, o una proteína Ras mutante diferente.

***a. Crecimiento de células con mutación K-Ras G12C***

**[599]** Las líneas celulares MIA PaCa-2 (ATCC CRL-1420) y NCI-H1792 (ATCC CRL-5895) comprenden una mutación G12C y se pueden usar para evaluar la señalización celular Ras in vitro, por ejemplo, en respuesta a un compuesto inhibidor de la presente descripción. Este ensayo celular también se puede usar para discernir la inhibición selectiva del compuesto de la invención contra ciertos tipos de mutantes de KRAS, por ejemplo, una inhibición más potente contra KRAS G12C con respecto al mutante KRAS G12D, mediante la inhibición comparativa de MIA PaCa-2 (línea celular tumoral impulsada por G12C) para la inhibición de GP2d ((línea celular tumoral impulsada por G12D). El medio de cultivo MIA PaCa-2 se prepara con DMEM/Ham 's F12 (por ejemplo, con glutamina estable, 10 % de FCS y 2.5 % de suero de caballo. El medio de cultivo NCI-H1792 se prepara con RPMI 1640 (por ejemplo, con glutamina estable) y FCS al 10%.

**[600]** En un primer día (por ejemplo, Día 1), Softagar (Agar Selecto, Invitrogen, 3% en dd$H_2O$ esterilizado en autoclave) se hierve y se templa a 48 ºC. El medio de cultivo adecuado (es decir, medio) se templa a 37 °C. El agar (3 %) se diluye 1:5 en medio (=0.6 %) y se coloca en placas de 96 pocillos (Corning, #3904), después se incuba a temperatura ambiente para la solidificación del agar. Un 3 % de agar se diluye a 0.25 % en medio (dilución 1:12) y se templa a 42 ºC. Las células se tripsinizan, se cuentan y se templan a 37 °C. Las células (por ejemplo, MIA PaCa-2 a aproximadamente 125-150 células, NCI-H1792 a aproximadamente 1000 células) se resuspenden en 100 mL de 0.25 % de agar y se colocan en placas, seguido de incubación a temperatura ambiente para la solidificación del agar. Los pocillos se recubren con

50 mL del medio. Los pocillos hermanos en una placa separada se colocan en placas para la determinación del tiempo cero. Todas las placas se incuban durante la noche a 37 °C y 5 % de $CO_2$.

**[601]** En un segundo día (por ejemplo, Día 2), se miden los valores de tiempo cero. Se adiciona un volumen de 40 mL de solución acuosa Cell Titer 96 (Promega) a cada pocillo y se incuba en la oscuridad a 37 °C y 5 % de $CO_2$. La absorción se puede medir a 490 nm y la longitud de onda de referencia a 660 nm. Los compuestos de prueba prediluidos con DMSO se agregan a los pocillos de interés, por ejemplo, con Dispensador HP, a una o más concentraciones deseadas (por ejemplo, una concentración final de DMSO de 0.3 %).

**[602]** En un décimo día (por ejemplo, Día 10), la absorción por los pocillos tratados con los compuestos de prueba y los pocillos de control se miden con, por ejemplo, Cell Titer 96 AQueous y se analizan en comparación con las mediciones de tiempo cero. Los valores de IC50 se determinan usando el ajuste de cuatro parámetros. El valor de IC50 resultante es una medición de la capacidad de los compuestos de prueba para reducir el crecimiento celular de células impulsadas por Ras (por ejemplo, líneas celulares tumorales) in vitro y/o in vivo. Se espera que uno o más compuestos descritos en la presente descripción exhiben un valor de IC50 menor que 5 μM, 1 μM, 100 nM o incluso menor, frente a una o más líneas celulares KRAS G12C (tal como MIA PaCa-2 o NCI-H1792).

***b. Crecimiento de células con mutación K-Ras G12D***

**[603]** Las líneas celulares ASPC-1 (ATCC CRL-1682), Panc-10.05 (ATCC CRL-2547), A427, y GP2d, o cualquier otra línea celular que comprende una mutación G12D, se pueden usar para evaluar la señalización celular Ras in vitro, por ejemplo, en respuesta a un compuesto descrito en la presente descripción. Por ejemplo, el medio de cultivo ASPC-1 se prepara con RPMI-1640 y 10 % de FBS inactivado por calor. El medio de cultivo Panc-10.05 se prepara con RPMI-1640, 10 unidades/mL de insulina recombinante humana y 10 % de FBS. El cultivo celular A427 se prepara con RPMI-1640 y 10 % de FBS inactivado por calor. Se usa un ensayo basado en

luminiscencia CellTiter-Glo (CTG) (Promega) para evaluar el crecimiento de las células, como una medición de la capacidad de los compuestos de la presente para inhibir la señalización Ras en las células. Las células (por ejemplo, 800 por pocillo) se siembran en su medio de cultivo respectivo en placas de formato de 384 pocillos tratadas con cultivo tisular estándar (Falcon # 08-772-116) o placas de formato de 384 pocillos de superficie de unión ultrabaja (S-Bio # MS-9384UZ). El día después de la siembra en placa, las células se tratan con una serie de dilución (por ejemplo, una serie de dilución de 3 veces de 9 puntos) de los compuestos de la presente (por ejemplo, aproximadamente 40 µL de volumen final por pocillo). La viabilidad celular se puede monitorear (por ejemplo, aproximadamente 5 días después) de acuerdo con las instrucciones recomendadas por el fabricante, donde se adiciona el reactivo CellTiter-Glo (por ejemplo, aproximadamente 10 µL), se mezcla vigorosamente, se cubre y se coloca en un agitador de placas (por ejemplo, aproximadamente durante 20 min) para asegurar una lisis celular suficiente antes de la evaluación de la señal luminiscente. Los valores de IC50 se determinan usando el ajuste de cuatro parámetros. El valor de IC50 resultante es una medición de la capacidad de los compuestos de prueba para reducir el crecimiento celular de células impulsadas por Ras (por ejemplo, líneas celulares tumorales) in vitro y/o in vivo. Se espera que uno o más compuestos descritos en la presente descripción exhiben un valor de IC50 menor que 5 µM, 1 µM, 100 nM o incluso menor, frente a una o más líneas celulares KRAS G12D (incluidos AsPC-1, Panc-10.05, 1427 y GP2d).

***c. Crecimiento de células con mutación K-Ras G12S***

**[604]** Las líneas celulares A549 (ATCC CRL-185) y LS123 (ATCC CRL-255) comprenden una mutación G12S y se pueden usar para evaluar la señalización celular Ras in vitro, por ejemplo, en respuesta al tratamiento con un compuesto descrito en la presente descripción. El medio de cultivo A549 se prepara con RPMI-1640 y 10 % de FBS inactivado por calor. El medio de cultivo LS123 se prepara con RPMI-1640 y 10 % de FBS inactivado por calor. Se usa un ensayo basado en luminiscencia CellTiter-Glo (CTG) (Promega) para evaluar el crecimiento de las

células, como una medición de la capacidad de los compuestos de la presente para inhibir la señalización Ras en las células. Las células (por ejemplo, 800 por pocillo) se siembran en su medio de cultivo respectivo en placas de formato de 384 pocillos tratadas con cultivo tisular estándar (Falcon # 08-772-116) o placas de formato de 384 pocillos de superficie de unión ultrabaja (S-Bio # MS-9384WZ). El día después de la siembra en placa, las células se tratan con una serie de dilución (por ejemplo, una serie de dilución de 3 veces de 10 puntos) de los compuestos de la presente (por ejemplo, aproximadamente 40 µL de volumen final por pocillo). La viabilidad celular se puede monitorear (por ejemplo, aproximadamente 6 días después) de acuerdo con las instrucciones recomendadas por el fabricante, donde se adiciona el reactivo CellTiter-Glo (por ejemplo, aproximadamente 10 µL), se mezcla vigorosamente, se cubre y se coloca en un agitador de placas (por ejemplo, aproximadamente durante 20 min) para asegurar una lisis celular suficiente antes de la evaluación de la señal luminiscente. Los valores de IC50 se determinan usando el ajuste de cuatro parámetros. El valor de IC50 resultante es una medición de la capacidad de los compuestos de prueba para reducir el crecimiento celular de células impulsadas por Ras (por ejemplo, líneas celulares tumorales) in vitro y/o in vivo. Se espera que uno o más compuestos descritos en la presente descripción exhiben un valor de IC50 menor que 5 µM, 1 µM, 100 nM o incluso menor, frente a una o más líneas celulares KRAS G12S (incluidos A549 y LS123).

**[605]** A continuación se encuentran los valores de IC50 resultantes de los compuestos ilustrativos contra células GP2D usando los ensayos de proliferación celular descritos en la presente. Los números compuestos corresponden a los números y estructuras proporcionados en la **Tabla 1** y el **Ejemplo 1**. Los siguientes compuestos inhiben el crecimiento celular GP2d con un valor de IC50 menor a 1000 nM: 302, 304, 306, 308, 309, 310, 312, 314, 315, 317, 320, 322, 323, 324, 326, 328, 329, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 342, 343, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 352, 353, 354, 356, 359, 360, 361, 362, 366, 367, 369, 371, 373, 374, 375, 375A, 378, 379, 380, 381, 383, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 393, 396, 398, 399, 400, 401, 402,

403, 405, 406, 407, 408, 409, 412, 413, 414, 417, 419, 420, 422, 424, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 443, 444, 445, 446, 448, 449, 450, 451, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 481, 483, 484, 487, 490, 491, 493, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 500A, 501, 502, 503, 506, 507, 508, 509, 510, 510A, 511 y 511A. Los siguientes compuestos inhiben el crecimiento celular GP2d con un valor de IC50 mayor o igual a 1000 nM y menor a 5 micromolares: 330, 339, 341, 355, 365, 372, 376, 418, 423, 447 y 479.

**[606] Ejemplo 10**: Inhibición in vivo de Ras

**[607]** La reducción in vivo en la salida de la señalización Ras por un compuesto de la presente descripción se determina en un modelo de xenoinjerto de tumor de ratón, particularmente mediante el uso de un modelo K-Ras mutante que incluye, entre otros, un modelo K-Ras G12S, un modelo K-Ras G12C, un modelo K-Ras G12D, un modelo K-Ras G13D y un modelo K-Ras G13C. Estos modelos pueden generarse mediante los métodos y procedimientos descritos a continuación. En particular, los métodos descritos a continuación que implican el uso de una línea celular mutante K-Ras G12D para generar un modelo de xenoinjerto K-Ras G12D pueden aplicarse a otros modelos animales mutantes K-Ras usando las líneas celulares mutantes K-Ras respectivas descritas anteriormente.

***Xenoinjerto con mutación K-Ras G12D, G12C o G12S***

**[608]** Los xenoinjertos tumorales se establecen mediante la administración de células tumorales con una mutación K-Ras G12D (por ejemplo, células ASPC-1), una mutación K-Ras G12C (por ejemplo, células MIA PaCa-2) o una mutación K-Ras G12S (por ejemplo, células A549 o LS123) en ratones. Se utilizan ratones sin pelaje BALB/c atímicos (NCr) nu/nu hembra de 6 a 8 semanas de edad para xenoinjertos. Las células tumorales (por ejemplo, aproximadamente $5x10^6$) se cosechan el día de uso y se inyectan en Matrigel/PBS reducido en el factor de crecimiento (por ejemplo, 50 % de concentración final en 100 µL). Se inocula un flanco por vía subcutánea por ratón. Los ratones se monitorean diariamente, se pesan dos

veces por semana y las mediciones de calibre comienzan cuando los tumores se vuelven visibles. Para los estudios de eficacia, los animales se asignan aleatoriamente a grupos de tratamiento mediante un algoritmo que asigna animales a grupos para lograr las mejores distribuciones de casos de tamaño tumoral medio con la desviación estándar más baja posible. El volumen tumoral se puede calcular midiendo dos diámetros perpendiculares usando la siguiente fórmula: $(L \times w^2) / 2$, donde L y w se refieren a la longitud y ancho del tumor, respectivamente. El porcentaje de cambio de volumen tumoral se puede calcular usando la siguiente fórmula: $(V_{final} - V_{inicial})/V_{inicial} \times 100$. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (%TGI) se puede calcular usando la siguiente fórmula: %TGI = 100 x (1 – ($V_{final}$ promedio -$V_{inicial}$ del grupo de tratamiento) / ($V_{final}$ promedio -$V_{inicial}$ del grupo de control). Cuando los tumores alcanzan un tamaño promedio umbral (por ejemplo, aproximadamente 200-400 $mm^3$), los ratones se asignan al azar en 3-10 ratones por grupo y se tratan con vehículo (por ejemplo, 100 % de Labrasol®) o un compuesto descrito en la presente, usando, por ejemplo, un programa diario por sonda oral. Los resultados se pueden expresar como media y desviación estándar de la media.

**[609]** **Ejemplo 11**: Exposición oral en ratas (F)

**[610]** Se mide un perfil farmacocinético para un compuesto de prueba por dosificación individual en ratas Sprague-Dawley macho canuladas en vena yugular. Los pesos de los animales suelen ser superiores a 200 gramos, y se permite que los animales se aclimaten a su nuevo entorno durante al menos 3 días antes del inicio de cualquier estudio. Un conjunto de animales se dosifica por vía intravenosa (IV) con compuesto de prueba (2 mg/kg en 20 % de HP-beta-CD o 20 % de Captisol, pH ajustado a sobre 4 por ácido cítrico). La concentración de la solución de dosificación IV es 0,4 mg/ml del compuesto de prueba. Se toman muestras de sangre a los 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 90 minutos, 360 minutos y 24 horas seguido de la dosificación IV. Otro conjunto de animales se dosifica por vía oral (PO) con compuesto de prueba (10 mg/kg en 20 % de HP-beta-CD o 20 % de Captisol, pH ajustado a ~4 por ácido

cítrico). La concentración de la solución de dosificación oral es de 1 mg/ml de compuesto de prueba. Se toman muestras de sangre a los 15 minutos, 30 minutos, 90 minutos, 180 minutos, 360 minutos y 24 horas seguido de la dosificación (PO). Se recolectan muestras de sangre (~ 0,2 ml/ muestra) a través de la vena yugular, se colocan en tubos que contienen EDTA-K2 y se almacenan en hielo hasta que se centrifugan. Las muestras de sangre se centrifugan a aproximadamente 6800 g durante 6 minutos a 2-8 °C y el plasma resultante se separa y se almacena congelado a aproximadamente -80 °C.

**[611]** Las muestras de plasma se analizan usando un sistema Agilent Technologies 6430 Triple Quad LC/MS, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los analitos se detectan con ionización por electropulverización en modo positivo (ESI). Se genera una curva estándar para cada compuesto de prueba y se usa para medir las concentraciones de compuesto de prueba en las muestras de plasma de rata. Con base en el muestreo del curso de tiempo, se calcula un área bajo la curva para el grupo de dosis oral y el grupo de dosis intravenosa. El porcentaje de biodisponibilidad de rata se calcula con base en la ecuación 1.

Ecuación 1

$F\ (rata\ ) = 100\ X \frac{AUC_{po} * Dosis_{IV}}{AUC_{IV} * Dosis_{po}}$, donde F es la biodisponibilidad, $AUC_{po}$ es el área bajo la curva del fármaco oral, $AUC_{IV}$ es el área bajo la curva del fármaco intravenoso, $Dosis_{IV}$ es la dosis intravenosa y $Dosis_{po}$ es la dosis oral.

**[612]** **Ejemplo 12**: Exposición oral en ratones (F)

**[613]** Un perfil farmacocinético para un compuesto de prueba se evalúa por dosificación individual en ratones CD-1 hembra. Los pesos de los animales suelen estar entre 20-50 gramos, y se permite que los animales se aclimaten a su nuevo entorno durante al menos 3 días antes del inicio de cualquier estudio. Un conjunto de animales se dosifica por vía intravenosa (IV) con el compuesto de prueba, 2 mg/kg en 20 % HP-beta-CD o 20 % Captisol, pH ajustado a sobre 4 por ácido cítrico a 10 ml/kg. El tiempo de muestreo de sangre es de 5

minutos, 15 minutos, 30 minutos, 90 minutos, 360 minutos y 24 horas seguido de la dosificación IV. Otro conjunto de animales se dosifica por vía oral (PO) con el compuesto de prueba, 10 mg/kg en 20 % HP-beta-CD o 20 % Captisol, pH ajustado a ~3-4 por ácido cítrico a 10 mg/ml. La concentración de la solución de dosificación oral es de 1 mg/mL de compuesto de prueba y 10 mL/kg. El tiempo de muestreo de sangre es de 15 minutos, 30 minutos, 90 minutos, 180 minutos, 360 minutos y 24 horas seguido de la dosificación oral (PO). Se recolectan muestras de sangre (~ 0,1 ml/muestra) a través de la vena facial submandibular y se colocan en tubos que contienen EDTA-K2 y se almacenan en hielo hasta que se centrifugan. Las muestras de sangre se centrifugan a aproximadamente 6800 g durante 6 minutos a 2-8 °C y el plasma resultante se separa y se almacena congelado a aproximadamente -80 °C.

**[614]** Las muestras de plasma se analizan usando un sistema Agilent Technologies 6430 Triple Quad LC/MS, siguiendo las instrucciones del fabricante. Todos los analitos se detectan con ionización por electropulverización en modo positivo (ESI). Se genera una curva estándar para cada compuesto de prueba y se usa para medir las concentraciones de compuesto de prueba en las muestras de plasma de ratón. Con base en el muestreo del curso de tiempo, se calcula un área bajo la curva para el grupo de dosis oral y el grupo de dosis intravenosa. El porcentaje de biodisponibilidad de ratón se calcula con base en la ecuación 2.

Ecuación 2

$F\ (rat\acute{o}n) = 100\ \mathrm{X}\frac{AUC_{po}*Dosis_{IV}}{AUC_{IV}*Dosis_{po}}$, donde F es la biodisponibilidad, $AUC_{po}$ es el área bajo la curva del fármaco oral, $AUC_{IV}$ es el área bajo la curva del fármaco intravenoso, $Dosis_{IV}$ es la dosis intravenosa y $Dosis_{po}$ es la dosis oral.

**[615]** **Ejemplo 13**: Exposición oral en perros (F)

**[616]** Un perfil farmacocinético para un compuesto de prueba se mide mediante una única dosificación en perros Beagle machos. Los pesos de los animales suelen estar entre 8-12 kilogramos, y se permite que los animales se aclimaten a su nuevo entorno durante al menos 3

días antes del inicio de cualquier estudio. Un conjunto de animales se dosifica por vía intravenosa (IV) con compuesto de prueba (1 mg/kg en 20% HP-beta-CD o 20% Captisol, pH ajustado a sobre 4 por ácido cítrico). La concentración de la solución de dosificación IV es 0,5 mg/ml del compuesto de prueba. Se toman muestras de sangre a los 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 24 horas seguido de la dosificación IV. Otro conjunto de animales se dosifica por vía oral (PO) con compuesto de prueba (5 mg/kg en 20% HP-beta-CD o 20% Captisol, pH ajustado a ~4 por ácido cítrico). La concentración de la solución de dosificación oral es de 1 mg/ml de compuesto de prueba. Se toman muestras de sangre a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas seguido de la dosificación PO. Se recolectan muestras de sangre (~1 ml/ muestra) a través de la vena yugular u otra vena adecuada, se colocan en tubos que contienen EDTA-K2 y se almacenan en hielo hasta que se centrifugan. Las muestras de sangre se centrifugan a aproximadamente 6800 g durante 6 minutos a 2-8 °C y el plasma resultante se separa y se almacena congelado a aproximadamente -80 °C.

**[617]** Las muestras de plasma se analizan usando un sistema Agilent Technologies 6430 Triple Quad LC/MS, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los analitos se detectan con ionización por electropulverización en modo positivo (ESI). Se genera una curva estándar para cada compuesto de prueba y se usa para medir las concentraciones de compuesto de prueba en las muestras de plasma de perro. Con base en el muestreo del curso de tiempo, se calcula un área bajo la curva para el grupo de dosis oral y el grupo de dosis intravenosa. El porcentaje de biodisponibilidad de perro se calcula con base en la ecuación 3.

Ecuación 3

$F\ (perro\ ) = 100\ X \frac{AUC_{po} * Dosis_{IV}}{AUC_{IV}\ * Dosis_{po}}$, donde F es la biodisponibilidad, $AUC_{po}$ es el área bajo la curva del fármaco oral, $AUC_{IV}$ es el área bajo la curva del fármaco intravenoso, $Dosis_{IV}$ es la dosis intravenosa y $Dosis_{po}$ es la dosis oral.

**[618]** **Ejemplo 14**: Exposición oral de mono (F)

**[619]** Un perfil farmacocinético para un compuesto de prueba se evalúa por dosificación individual en menos cynomolgus machos. Los pesos de los animales suelen estar entre 2-5 kilogramos, y se permite que los animales se aclimaten a su nuevo entorno durante al menos 3 días antes del inicio de cualquier estudio. Un conjunto de animales se dosifica por vía intravenosa (IV) con compuesto de prueba (1 mg/kg en 20% HP-beta-CD o 20% Captisol, pH ajustado a sobre 4 por ácido cítrico). La concentración de la solución de dosificación IV es 0,5 mg/ml del compuesto de prueba. Se toman muestras de sangre a los 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 24 horas seguido de la dosificación IV. Otro conjunto de animales se dosifica por vía oral (PO) con compuesto de prueba (5 mg/kg en 20% HP-beta-CD o 20% Captisol, pH ajustado a ~4 por ácido cítrico). La concentración de la solución de dosificación oral es de 1 mg/ml de compuesto de prueba. Se toman muestras de sangre a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas seguido de la dosificación PO. Se recolectan muestras de sangre (~1 ml/muestra) a través de la vena femoral u otra vena adecuada y se colocan en tubos que contienen EDTA-K2 y se almacenan en hielo hasta que se centrifugan. Las muestras de sangre se centrifugan a aproximadamente 6800 g durante 6 minutos a 2-8 °C y el plasma resultante se separa y se almacena congelado a aproximadamente -80 °C.

**[620]** Las muestras de plasma se analizan usando un sistema Agilent Technologies 6430 Triple Quad LC/MS, siguiendo las instrucciones del fabricante. Todos los analitos se detectan con ionización por electropulverización en modo positivo (ESI). Se genera una curva estándar para cada compuesto de prueba y se usa para medir las concentraciones de compuesto de prueba en las muestras de plasma de mono. Con base en el muestreo del curso de tiempo, se calcula un área bajo la curva para el grupo de dosis oral y el grupo de dosis intravenosa. El porcentaje de biodisponibilidad de mono se calcula con base en la ecuación 4.

Ecuación 4

$F\ (mono\ ) = 100\ \mathrm{X}\frac{AUC_{po} * Dosis_{IV}}{AUC_{IV} * Dosis_{po}}$, donde F es la biodisponibilidad, $AUC_{po}$ es el área bajo la curva del fármaco oral, $AUC_{IV}$ es el área bajo la curva del fármaco intravenoso, $Dosis_{IV}$ es la dosis intravenosa y $Dosis_{po}$ es la dosis oral.

**[621]** **Ejemplo 15**: Ensayos de degradación basados en células

**[622]** SW620, GP2D, SW1990, MIA PaCa-2, ASPC-1, A549, LS123 y otras líneas celulares que expresan proteínas KRas mutantes se cultivan en condiciones de medios apropiadas para cada línea celular. La DPBS (ThermoFisher; núm. de cat. 14190250) se usa para lavar células y 0,25 % DE tripsina-EDTA (ThermoFisher; núm. de cat. 252000-056) se usa para separar células para el pase. Los compuestos se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción. Entre 2,5 x $10^5$ y 6,0 x $10^5$células se siembran en placas de 6 pocillos. Al día siguiente, se retiran los medios y las células se tratan con cantidades variables de compuestos de Fórmula (A) durante 1, 2, 4, 8, 12 o 24 horas. Para experimentos de curso de tiempo más largo y cursos de tiempo en los que las células se tratan con compuestos de Fórmula (A), las células se tratan simultáneamente con un solo compuesto, luego se lisan mediante raspado en amortiguador RIPA en los puntos de tiempo indicados. Entre 2,5 x $10^5$ y 5,0 x $10^5$ células se siembran en placas de 6 pocillos. Al día siguiente, las células se tratan previamente con un compuesto de Fórmula (A) o control durante 1 hora. Luego se retiran los medios y las células se tratan con DMSO o un compuesto de Fórmula (A). Las células se lisan mediante raspado en amortiguador RIPA complementado según sea apropiado para cada línea celular. Los lisados celulares se clarifican a 21.000 x g durante 15 min a 4 °C. Los niveles de proteínas se cuantifican usando una mezcla 50:1 de solución de ácido bicinchoniénico y 4 % de solución de sulfato de cobre (II) (p/v) incubada a 37 °C durante 30 min. Los valores de absorbancia a 560 nm se leen en un lector multietiqueta EnVision 2101 (PerkinElmer). Las proteínas se separan usando geles midi de gradiente de 4-15 % o 8-16 % de Criterion TGX de 26 pocillos premoldeados. Después de la separación, las proteínas se transfieren a membranas

de nitrocelulosa o PVDF a 76 V durante 2 horas a 4 °C. A continuación, las transferencias se bloquean en 5 % de leche en solución salina amortiguada con tris con Tween-20 (TBST; 20 mM de Tris, 150 mM de NaCl, 0,02 % de Tween-20). Después del bloqueo, las transferencias se incuban en el anticuerpo primario durante toda la noche (12-18 horas) a 4 °C o durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación leve a la dilución indicada por el fabricante en 5 % de leche o 5 % de BSA en TBST. A continuación, las transferencias se lavan tres veces con TBST durante 5 min a temperatura ambiente. Después del lavado, las transferencias se incuban con 1:5000-1:10.000 de anticuerpo secundario anti-conejo u oveja anti-ratón diluido en 5 % de leche durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación leve. Las transferencias se lavan de nuevo tres veces con TBST durante 5 min. La señal quimioluminiscente se genera usando el reactivo de detección de inmunoelectrotransferencia Amersham ECL Prime Western (GE Life Sciences; núm. de cat. RPN2232) o sustrato de sensibilidad máxima SuperSignal West Femto (ThermoFisher; núm. de cat. 34095). Las imágenes se obtienen usando un generador de imágenes Bio-Rad ChemiDoc. Las intensidades de banda se cuantifican usando el software de laboratorio de imágenes de BioRad. Los niveles de KRAS se examinan mediante la cuantificación de los niveles de KRAS conjugado y KRAS no unido. Los datos se analizan mediante el cálculo de ANOVA unidireccionales o ANOVA bidireccionales (para datos agrupados) usando comparaciones múltiples en las que la media de DMSO se compara con todos los medios de tratamiento usando GraphPad Prism 7. Para los cursos de tiempo, los niveles de proteína se comparan con DMSO para cada punto temporal. La DC50 y D(máx) se cuantifican mediante el ajuste de datos a un inhibidor frente a la regresión no lineal de la respuesta a la dosis usando GraphPad Prism 7.

**[623]** **Ejemplo 16**: Ensayo de degradación de Hi Bit

**[624]** Se introduce una etiqueta de detección de proteína HiBit inmediatamente secuencia abajo del codón de metionina iniciador del locus KRAS endógeno de células GP5d (núm. de cat. ECACC 95090715) o células GP2d (núm. de cat. ECACC 95090714) mediante ingeniería

genómica basada en CRISPR usando una construcción donante mutante KRAS G12D que codifica la etiqueta HiBit, lo que da como resultado la introducción heterocigota de una versión etiquetada con HiBit de extremo N de KRAS G12D en el alelo KRAS WT. La modificación del locus KRAS se evalúa mediante genotipado basado en PCR y secuenciación de Sanger de los productos de PCR. La línea celular resultante se denomina HiBit-KRAS(G12D).

**[625]** Para evaluar la degradación mediada por PROTAC de KRAS G12D, las células HiBit-KRAS (G12D) se siembran a 25.000 células por pocillo en 100 µl de medio Eagle modificado por Dulbecco (núm. de cat. Sigma D6429) complementado con 10 % de suero de ternera fetal en placas opacas de 96 pocillos de fondo blanco (n.o de cat. Perkin Elmer 5680). Las placas se incuban a 37 °C, 5 % de $CO_2$ en una incubadora humidificada durante la noche para permitir que las células se adhieran. Los compuestos de prueba, a partir de una reserva de 10 mM en DMSO, se añaden en series de dosis logarítmicas usando el HP Digital Dispenser D300 (Tecan), normalizando para DMSO añadido. Las placas se incuban adicionalmente a 37 °C durante 18 horas. Después de la incubación, se añaden 100 µl por pocillo de la mezcla del reactivo de detección lítica Promega Nano-Gio HiBit (Promega Nano-Gio HiBit Lytic Detection System #N3050), preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante en el kit. Para permitir una lisis celular adecuada, las placas se incuban en un agitador orbital durante 15 min y se incuban adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. La luminiscencia se mide usando un lector de placas Envision con el protocolo de luminiscencia ultrasensible para placas de 96 pocillos. Los niveles de luminiscencia se normalizan por los valores obtenidos con muestras tratadas con DMSO y se grafican como porcentaje del control DMSO. Los valores de DC50 se calculan usando un modelo logístico paramétrico de cuatro. Los valores de Dmáx representan el grado máximo de degradación observado y se indican como un porcentaje de control (%Ctrl).

**[626]** Los constructos KRAS mutantes terapéuticamente relevantes (WT, G12C, G12D, G12V, G13D) se obtienen mediante mutagénesis dirigida al sitio usando una construcción de ADNc de

KRAS4B WT como plantilla. Células GP5d (núm. de cat. ECACC 95090715) o células GP2d (núm. de cat. ECACC 95090714) se transducen con vectores lentivirales que expresan ADNc de KRAS4B mutante bajo el control de un promotor de CMV. Las células transducidas de manera estable se seleccionan usando un marcador de selección de neomicina.

**[627]** Para evaluar la degradación mediada por PROTAC de varios mutantes de KRAS, las células GP5d o GP2d transducidas de manera estable con las construcciones KRAS4B como se describió anteriormente se siembran a 25.000 células por pocillo en 100 µl de medio Eagle modificado por Dulbecco (núm. de cat. Sigma D6429) complementado con 10 % de suero de ternera fetal en placas opacas de 96 pocillos de fondo blanco (núm. de cat. Perkin Elmer 5680). Las placas se incuban a 37 °C, 5 % de $CO_2$ en una incubadora humidificada durante la noche para permitir que las células se adhieran. Los compuestos de prueba, a partir de una reserva de 10 mM en DMSO, se añaden en series de dosis logarítmicas usando el HP Digital Dispenser D300 (Tecan), normalizando para DMSO añadido. Las placas se incuban adicionalmente a 37 °C durante 18 horas. Después de la incubación, se añaden 100 µl por pocillo de la mezcla del reactivo de detección lítica Promega Nano-Gio HiBit (Promega Nano-Gio HiBit Lytic Detection System #N3050), preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante en el kit. Luego las placas se incuban en un agitador orbital durante 15 min y se incuban adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente. La luminiscencia se mide usando un lector de placas Envision usando el protocolo de luminiscencia ultrasensible para placas de 96 pocillos. Los niveles de luminiscencia se normalizan por los valores obtenidos con muestras de control tratadas con DMSO y se grafican como porcentaje del control DMSO. Los valores de DC50 se calculan usando un modelo logístico paramétrico de cuatro. Los valores de Dmáx representan el grado máximo de degradación observado y se indican como un porcentaje de control (%Ctrl).

**[628]** **Ejemplo 17**:Ensayo de estabilidad metabólica (microsómica)

**[629]** La estabilidad metabólica de un compuesto de prueba se evalúa a 37 °C usando microsomas hepáticos agrupados (microsomas hepáticos de ratón o humanos). Se mezcla una

alícuota de 10 µL del compuesto de prueba 50 µM con 490 µL de microsomas hepáticos de 0.611 mg/mL, luego se dispensan 50 µL de las mezclas a los tubos de 96 pocillos y se calientan a 37 °C durante 10 minutos. Las reacciones se inician al adicionar 50 µL de la solución del sistema de regeneración de NADPH precalentada (adicionar 1.2 µL de solución, 240 µL de solución B, mezclar con 10.56 mL de KPBS) y después se incuban a 37 °C. La solución de incubación final contiene 100 mM de fosfato de potasio (pH 7.4), 1.3 mM de NADP+, 3.3 mM de glucosa 6-fosfato, 0.4 unidades/mL de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, 3.3 mM de cloruro de magnesio, 0.3 mg/mL de microsomas hepáticos y 0.5 µM de artículo de prueba. Después de 0, 15, 30 y 60 minutos en una incubadora con agitación, las reacciones se terminan al adicionar 100 µL de acetonitrilo que contiene buspirona 200 nM como norma interna. Todas las incubaciones se realizan por duplicado. Las placas se agitan enérgicamente mediante el uso de un mezclador de vórtice de microplacas Fisher Scientific (Henry Troemner, EE. UU.). Luego, las muestras se centrifugan a 3500 rpm durante 10 minutos (4 °C) usando una centrífuga Sorvall Legend XRT (Thermo Scientific, GE). Los sobrenadantes (40 µL) se transfieren a placas limpias de 96 pocillos de profundidad. A cada pocillo se le adiciona 160 µL de agua ultrapura (Milli-Q, Millipore Corporation) con ácido fórmico al 0,1 % (v/v) (Fisher Chemical), se mezcla completamente y se somete a análisis LC/MS/MS en modo de ionización positiva MRM.

**[630]** Todas las muestras se miden usando un espectrómetro de masas (QTrap 5500 cuadrupolo/trampa de iones) acoplado con un sistema de HPLC Shimadzu. El sistema de HPLC consistió en un desgasificador de la serie Shimadzu, bombas de gradiente cuaternario binario, calentador de columna acoplado a un automuestreador y una columna de HPLC Phenomenex Gemini-NX, C18, 3,0 µm o Phenomenex Lunar, C8, 5,0 µM (Phenomenex, Torrance, CA), y se eluyó con un gradiente de fase móvil que consistía en la Solución A (agua con ácido fórmico al 0,1%) y la Solución B (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%). La temperatura de la columna se mantiene a 40 °C. Todos los analitos se detectan con ionización por electropulverización en modo positivo (ES+).

**[631]** La semivida para la degradación metabólica del compuesto de prueba se calcula representando la desaparición en el transcurso del tiempo del compuesto de prueba durante la incubación con microsomas hepáticos. Cada gráfica se ajusta a una ecuación de primer orden para la eliminación del compuesto de prueba (% del compuesto restante) frente al tiempo usando regresión no lineal (Ecuación 5).

Ecuación 5:

$$\frac{C_t}{C_0} = e^{-kt}$$

**[632]** donde $C_t$ es la concentración media relativa del sustrato en el tiempo t y $C_0$ es la concentración inicial (0,5 μM) en el tiempo 0. Se señala que la relación de área del pico de sustrato con respecto a un pico de norma interna es proporcional a la concentración de analito y se usa para el análisis de regresión para derivar un valor de k.

**[633]** La semivida $t_{1/2}$ para la estabilidad metabólica (microsómica) se deriva de la constante de eliminación del compuesto de prueba k usando la Ecuación 6 a continuación.

Ecuación 6:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693}{k}$$

**[634]** **Ejemplo 18:** Ensayo de Inhibición de CYP2C19

**[635]** Algunos xenobióticos pueden inhibir la función enzimática del citocromo P450 (CYP), lo que altera su capacidad para metabolizar fármacos. La administración de un inhibidor de CYP con un fármaco cuya depuración depende del metabolismo de CYP puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de este fármaco concomitante, lo que conduce a una posible toxicidad. La inhibición de CYP2C19 por un compuesto de prueba se ensaya en microsomas hepáticos humanos usando S-mefenitoína como sustrato de CYP2C19. La solución madre del compuesto de prueba o inhibidor de CYP2C19 conocido como un control positivo (10 mM) se diluye con KPBS a 40 μM. De una manera similar, las soluciones madre de los

microsomas hepáticos humanos y S-Mefenitoína se diluyen con amortiguador KPBS. Las preincubaciones se inician incubando una placa que contiene 25 μL de microsomas hepáticos humanos (0.2 mg/mL de concentración final), 25 μL de sistema generador de NADPH y 25 μL de compuesto de prueba (10 μM de concentración final) o el control positivo durante 30 min a 37±1 °C. Después de la preincubación, se adiciona 25 μL de S-mefenitoína (200 μM de concentración final) y se incuban otros 12 minutos a 37±1 °C para el metabolismo del sustrato. Las reacciones se terminan mediante la adición de 100 μl de acetonitrilo helado que contiene una norma interna (buspirona). Las proteínas precipitadas se remueven por centrifugación a 3500 rpm durante 10 minutos a 4 °C (Allegra 25R, Beckman Co. Fullerton, CA) y luego una alícuota del sobrenadante se transfiere a una placa de ensayo.

**[636]** Todas las muestras se evalúan utilizando un espectrómetro de masas (QTrap 5500 cuadrupolo/trampa de iones) acoplado con un sistema Shimadzu HPLC, siguiendo las instrucciones del fabricante. El metabolismo de la S-mefenitoína en microsomas hepáticos humanos se monitorea mediante LC/MS/MS como representativo de la actividad inhibidora de CYP2C19. La cantidad de metabolito formado se evalúa por la relación de área de pico (metabolito/IS) y el % de inhibición a 10 μM se expresa como un porcentaje de la señal de metabolito reducida en comparación con el control (es decir, una incubación que no contiene inhibidor y representaba 100% de actividad enzimática): % de inhibición = (1-A/B) × 100%, donde A es la relación de área de pico de metabolito formada en presencia del compuesto de prueba o inhibidor a 10 μM y B es la relación de área de pico de metabolito formada sin compuesto de prueba o inhibidor en la incubación.

**[637] Ejemplo 19**:E**nsayo de Unión a Proteína de Ratón y Humana para Evaluar la Concentración de Fármaco Libre**

**[638]** Este ensayo se puede usar para determinar la unión a proteínas plasmáticas del compuesto de prueba en el plasma de especies humanas y animales usando un dispositivo de

diálisis de equilibrio rápido (RED) para diálisis de equilibrio y LC-MS/MS para análisis de muestras. El compuesto de prueba se agrega. La solución madre del compuesto de prueba se prepara a 5 mM de concentración. Se adiciona un µl de solución de trabajo 5 mM a 1000 µl de plasma para lograr una concentración final de 5 µM. El plasma enriquecido se coloca en un balancín y se agita suavemente durante aproximadamente 20 minutos. Se adiciona un volumen de 300 µL de la muestra de plasma que contiene el compuesto de prueba 5 µM de cada especie para designar las cámaras donantes del dispositivo RED, seguido de la adición de 500 µL de amortiguador de fosfato de potasio a las cámaras receptoras correspondientes por duplicado. El dispositivo RED se sella con cinta de sellado y se agita a 150 RPM durante 4 horas a 37 °C. Las muestras del compartimento donante y receptor posteriores a la diálisis se preparan para el análisis LC-MS/MS, incluidas las muestras enriquecidas con una norma interna para el análisis bioanalítico. Warfarina y propranolol se compran de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), y se usan como controles positivos para baja y alta unión a proteínas plasmáticas, respectivamente.

**[639]** Todas las muestras se analizan usando un sistema Agilent Technologies 6430 Triple Quad LC/MS. El sistema de HPLC consiste en un cromatógrafo de líquidos Agilent 1290 Infinity acoplado a un automuestreador (inyector Agilent 1290 Infinity LC HTC) y Phenomenex Gemini-NX, C18, 3.0 µm o Phenomenex Lunar, C8, 5.0 µM de columna de HPLC (Phenomenex, Torrance, CA), eluyendo con un gradiente de fase móvil que consiste en la solución A (0.1% de agua con ácido fórmico) y la solución B (0.1% de acetonitrilo con ácido fórmico). La temperatura de la columna se mantiene a 40 °C. Todos los analitos se detectan con ionización por electropulverización en modo positivo (ES+). El porcentaje del compuesto de prueba unido al plasma se calcula siguiendo las Ecuaciones 7 y 8.

Ecuación 7

$$\%\ de\ Compuesto\ de\ prueba\ libre = \frac{Relación\ de\ pico\left(\frac{compuesto\ de\ prueba}{Estándar\ interno}\right), compartimentode\ de\ receptor}{Relación\ de\ pico\left(\frac{compuesto\ de\ prueba}{Estándar\ interno}\right), compartimento\ de\ donante} * 100$$

Ecuación 8

$$\%\ de\ compuesto\ de\ prueba\ unido\ a\ proteínas\ plasmáticas = 100 - \%\ de\ Compuesto\ de\ prueba\ libre$$

**[640] Ejemplo 20:** Exposición a compuestos tumorales

**[641]** Este ensayo puede usarse para determinar la exposición de un compuesto de prueba en un tumor de una especie animal. Para un estudio de exposición tumoral al compuesto de prueba, el compuesto de prueba se administra a ratones portadores de tumor durante un cierto período. El tumor se cosecha al final del estudio in vivo (por ejemplo, de 1 hora a múltiples semanas en dependencia del estudio) y se somete a un bioanálisis para cuantificar la cantidad de compuesto de prueba en el tumor. Para cuantificar la cantidad del compuesto de prueba distribuido en el tumor, se pesa una cierta cantidad de tumor y se combina con 5 veces de agua desionizada (peso en peso) y se homogeneiza en tejido homogeneizado por un homogeneizador de molino de perlas (Omni International) en suspensión de tejido en agua desionizada. Una alícuota de 40 µl de cada muestra de tejido homogeneizado individual se combina con 10 µl de DMSO en blanco y 20 µl de solución de estándar interno (por ejemplo, verapamil 150 nM en agua acidificada por 0,1 % de ácido fórmico) y triturada con 200 µl de acetonitrilo que contiene 0,1 % de ácido fórmico, seguido de una mezcla de vórtice durante 1 minuto. Las muestras de estándar de calibración y QC se fabrican mediante la adición de 10 µl de solución madre de diferentes cantidades del compuesto de prueba en DMSO en 40 µl de suspensión de solución de homogeneizado tumoral en blanco para fabricar muestras de estándar de calibración a una serie de concentraciones nominales del compuesto de prueba en homogeneizado tumoral en blanco. De manera similar, se agregan 20 µl de solución de estándar interno (por ejemplo, verapamil 150 nM en agua acidificada por 0,1 % de ácido fórmico) y 200 µl de acetonitrilo que contiene 0,1 % de ácido fórmico a cada una de las muestras de estándar de calibración y QC, seguido de una mezcla de vórtice durante 1 minuto. Las muestras mezcladas se centrifugan a 4000 rpm durante 6 min para obtener el sobrenadante. Un volumen de sobrenadante de 10 µl de cada muestra se combina con 190 µl

de solución de dilución (20 % de acetonitrilo en agua que contiene 0,1 % de ácido fórmico) y se transfiere a un pocillo en una placa analítica de 96 pocillos antes de una inyección de 2-5 µl en un sistema de instrumentos LC-MS/MS compuesto por Sciex Qtrap 6500$^{+}$ y Shimadzu HPLC para su análisis. La concentración del compuesto de prueba en el homogeneizado tumoral determinado se corrige mediante un factor de dilución de 6 para obtener la concentración del compuesto de prueba en el tumor se expresa en ng/mg de tumor.

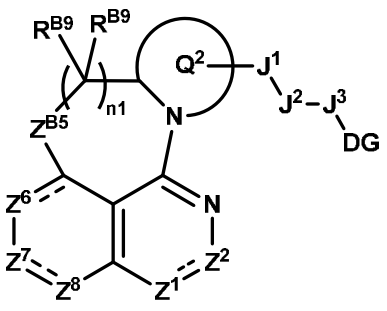
**[642] Ejemplo 21:** Ensayo de hERG (patch-clamp automatizada)

**[643]** El gen relacionado con el éter-a-go-go humano (hERG) codifica para el canal de potasio regulado por voltaje en el corazón (IKr) que está implicado en la repolarización cardíaca. La inhibición del hERG provoca la prolongación del intervalo QT y puede conducir a posibles eventos fatales en humanos. Por lo tanto, es importante evaluar la inhibición de hERG temprano en el descubrimiento de fármacos. Se realiza un ensayo patch-clamp zonal automatizado de hERG usando una línea celular hERG CHO-K1 usando un tiempo de incubación de 5 min. El grado de inhibición de hERG (%) se obtiene al medir la amplitud de la corriente de cola, que es inducida por un pulso de prueba de un segundo a - 40 mV después de un pulso de dos segundos a + 20 mV, antes y después de la incubación del fármaco (la corriente de diferencia se normaliza para controlar y se multiplica por 100 para obtener el porcentaje de inhibición). El porcentaje de inhibición de hERG se mide en presencia de compuesto de prueba 10 µM.

## REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto de Fórmula (A0):




(A0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo

de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12

miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B12}$, -$SR^{B12}$, -$N(R^{B12})(R^{B13})$, -$C(O)OR^{B12}$, -$OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, -$N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, -$C(O)R^{B12}$, -$S(O)R^{B12}$, -$OC(O)R^{B12}$, -$C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, -$N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, -$S(O)_2R^{B12}$, -$S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, -$S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y -$S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -$OR^{B22}$, -$SR^{B22}$, -$N(R^{B22})(R^{B23})$, =$NR^{B22}$, =$C(R^{B21})_2$, -$C(O)OR^{B22}$, -$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, -$N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, -$C(O)R^{B22}$, -$S(O)R^{B22}$, -$OC(O)R^{B22}$, -$C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, -$N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, -$S(O)_2R^{B22}$, -$S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, -$S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y -$S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos

opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

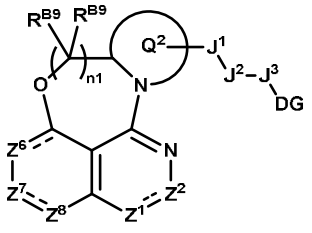
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

----- indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

2. Un compuesto de Fórmula (A):



(A),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2

a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de

2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12

miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

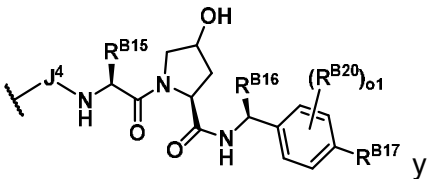
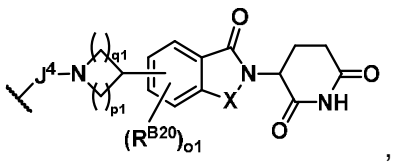
------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

3. El compuesto, sal o solvato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL (ubiquitina ligasa de von-Hippel-Lindau),

WWP1, WWP2, Parkin, MKRN1, CMA (autofagia mediada por chaperonas), SCFb-TRCP (Skip-Cullin-F box (Beta-TRCP) complejo de ubiquitina), b-TRCP (proteína que contiene repetición de transducción b), cIAP1 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 1), APC/C (ciclosoma/complejo promotor de anafase), CRBN (cereblon), CUL4-RBX1-DDB1-CRBN ($CRL4^{CRBN}$) ubiquitina ligasa, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4, SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, avadomida, iberdomida y CC-885.

4. El compuesto, sal o solvato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el potenciador de degradación es capaz de unirse a una proteína seleccionada de UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6 y UFC1.

5. El compuesto, sal, o solvato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde DG se selecciona de:


y

,

en donde:

$J^4$ se selecciona de un enlace, heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros, en donde heteroalquileno de 2 a 10 miembros, heteroalquenileno de 3 a 10 miembros y heteroalquinileno de 3 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B15}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$ y heterociclo de 3 a 8 miembros, en donde alquilo $C_{1-6}$, carbociclo $C_{3-8}$ y heterociclo de 3 a 8 miembros se sustituyen

opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

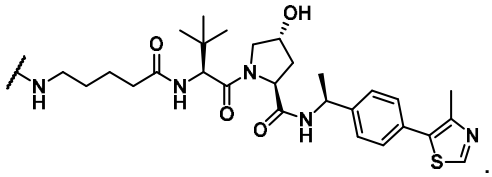
$R^{B16}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, $-OR^{B12}$, $-C(O)OR^{B12}$ y $-C(O)R^{B12}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B17}$ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$, heterociclo de 4 a 6 miembros y $-S(O)_2CH_3$, en donde alquilo $C_{1-3}$, carbociclo $C_{3-6}$ y heterociclo de 4 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

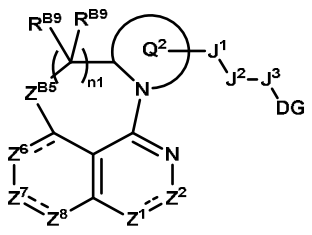
o1 se selecciona de 0, 1 y 2;

p1 y q1 se seleccionan independientemente de 1, 2 y 3; y

X se selecciona de $CH_2$ y C(O).

6. El compuesto, sal o solvato de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde DG es  .

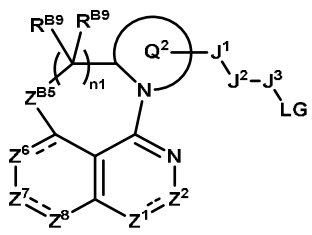
7. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula (A0):



(A0),

el método que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a0):



(a0),

con un potenciador de degradación en condiciones para efectuar la liberación de LG y la producción del compuesto de Fórmula (A0), en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

DG es un potenciador de la degradación;

LG es un grupo saliente;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B1b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-C(O)OR^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B12}$, $-SR^{B12}$, $-N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)OR^{B12}$, $-OC(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)OR^{B12}$, $-N(R^{B12})S(O)_2R^{B12}$, $-C(O)R^{B12}$, $-S(O)R^{B12}$, $-OC(O)R^{B12}$, $-C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12

miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, -

$OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

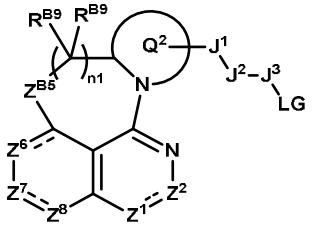
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

8. Un compuesto de la Fórmula (a0):




(a0),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^{B5}$ se selecciona de $C(R^{B9})_2$ y O;

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -

alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)O$R^{B12}$, -C(O)$R^{B12}$, -C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -$S(O)_2R^{B12}$, -S(O)(N$R^{B12}$)$R^{B12}$, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)($R^{B13}$), y -S(=O)(=N$R^{B12}$)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -O$R^{B12}$, -S$R^{B12}$, -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)O$R^{B12}$, -OC(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -N($R^{B12}$)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -N($R^{B12}$)C(O)O$R^{B12}$, -N($R^{B12}$)$S(O)_2R^{B12}$, -C(O)$R^{B12}$, -S(O)$R^{B12}$, -OC(O)$R^{B12}$, -C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -N($R^{B12}$)C(O)$R^{B12}$, -$S(O)_2R^{B12}$, -S(O)(N$R^{B12}$)$R^{B12}$, -$S(O)_2$N($R^{B12}$)($R^{B13}$), y -S(=O)(=N$R^{B12}$)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de

2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12

miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

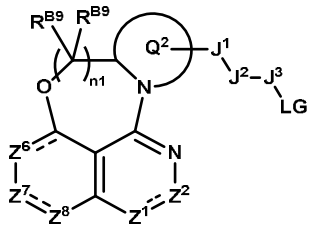
$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbocicloC$_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

9. Un compuesto de Fórmula (a):




(a),

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$Z^1$ se selecciona de N y $N(R^{B1b})$;

$Z^2$ se selecciona de $C(R^{B2})$ y C(O);

$Z^6$ se selecciona de $C(R^{B6})$, $C(R^{B6})_2$, N y $N(R^{B6b})$;

$Z^7$ se selecciona de $C(R^{B7})$ y $N(R^{B7b})$;

$Z^8$ se selecciona de $C(R^{B8})$, $C(R^{B8})_2$ y N;

$Q^2$ es heterociclo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$;

$J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -O-, $-N(R^{B12})-$, -C(O)-, $-N(R^{B12})C(O)-$, $-C(O)N(R^{B12})-$, -S-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-P(O)R^{B12}-$, $-N(R^{B12})S(O)_2-$, $-N(R^{B12})S(O)-$, $-N(R^{B12})P(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2N(R^{B12})-$, $-S(O)N(R^{B12})-$, $-P(O)R^{B12}N(R^{B12})-$, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, $-OP(O)R^{B12}-$, $-S(O)_2O-$, -S(O)O-, y $-P(O)R^{B12}O-$, en donde alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros y heteroalquinileno de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^2$ se selecciona de un enlace, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, en donde -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)- se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$, alquenileno $C_{2-6}$, alquinileno $C_{2-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros, heteroalquenileno de 3 a 6 miembros, heteroalquinileno de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$)-, -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros)-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

LG se selecciona de $-OS(O)_2R^{B4}$ y $-OS(O)(NR^{B4b})R^{B4}$;

n1 se selecciona de 1, 2 y 3;

$R^{B4}$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más$R^{B20}$;

$R^{B1b}$, $R^{B4b}$, $R^{B6b}$, y $R^{B7b}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -C(O)O$R^{B12}$, -C(O)$R^{B12}$, -C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -S(O)$_2$$R^{B12}$, -S(O)(N$R^{B12}$)$R^{B12}$, -S(O)$_2$N($R^{B12}$)($R^{B13}$), y -S(=O)(=N$R^{B12}$)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 de 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres $R^{B20}$;

$R^{B2}$, $R^{B6}$, $R^{B7}$, y $R^{B8}$ se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -O$R^{B12}$, -S$R^{B12}$, -N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -C(O)O$R^{B12}$, -OC(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -N($R^{B12}$)C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -N($R^{B12}$)C(O)O$R^{B12}$, -N($R^{B12}$)S(O)$_2$$R^{B12}$, -C(O)$R^{B12}$, -S(O)$R^{B12}$, -OC(O)$R^{B12}$, -C(O)N($R^{B12}$)($R^{B13}$), -

$C(O)C(O)N(R^{B12})(R^{B13})$, $-N(R^{B12})C(O)R^{B12}$, $-S(O)_2R^{B12}$, $-S(O)(NR^{B12})R^{B12}$, $-S(O)_2N(R^{B12})(R^{B13})$, y $-S(=O)(=NR^{B12})N(R^{B12})(R^{B13})$, en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), y -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B9}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y $R^{B20}$;

$R^{B12}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B13}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo$C_{1-6}$, y haloalquilo $C_{1-6}$; o $R^{B12}$ y $R^{B13}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $R^{B20}$;

$R^{B20}$ se selecciona independientemente en cada aparición de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$-, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$; en donde dos $R^{B20}$ unidos al mismo o diferentes átomos opcionalmente se unen para formar carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros; en donde alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, heteroalquilo de 2 a 6 miembros, heteroalquenilo de 3 a 6 miembros, heteroalquinilo de 3 a 6 miembros, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), -(heteroalquilo de

2 a 6 miembros)-(carbociclo $C_{3-12}$), -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), -(heteroalquilo de 2 a 6 miembros)-(heterociclo de 3 a 12 miembros), carbociclo $C_{3-12}$ y heterociclo de 3 a 12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno más sustituyentes opcionalmente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, hidroxialquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, $-OR^{B22}$, $-SR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, $=NR^{B22}$, $=C(R^{B21})_2$, $-C(O)OR^{B22}$, $-OC(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)OR^{B22}$, $-N(R^{B22})S(O)_2R^{B22}$, $-C(O)R^{B22}$, $-S(O)R^{B22}$, $-OC(O)R^{B22}$, $-C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-C(O)C(O)N(R^{B22})(R^{B23})$, $-N(R^{B22})C(O)R^{B22}$, $-S(O)_2R^{B22}$, $-S(O)(NR^{B22})R^{B22}$, $-S(O)_2N(R^{B22})(R^{B23})$, y $-S(=O)(=NR^{B22})N(R^{B22})(R^{B23})$;

$R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo $C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros), o dos $R^{B21}$ se toman opcionalmente junto con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un carbociclo $C_{3-12}$ o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y -OH;

$R^{B22}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, -alquilo $C_{0-6}$-(carbociclo$C_{3-12}$), y -alquilo $C_{0-6}$-(heterociclo de 3 a 12 miembros);

$R^{B23}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo $C_{1-6}$; o $R^{B22}$ y $R^{B23}$ unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; y

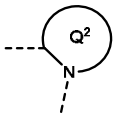
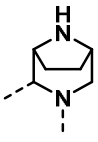
------ indica un enlace individual o doble de manera que se satisfacen todas las valencias.

10. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 8, en donde $Z^{B5}$ es $C(R^{B9})_2$.

11. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde n1 es 1.

12. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en

donde $Q^2$ es heterocicloalquilo bicíclico puenteado de 7 a 9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $R^{B20}$.

13. El compuesto, sal, solvato, o método de la reivindicación 12, en donde  es  , que se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

14. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

$Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$);

$Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es N, $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$);

$Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$)$_2$, $Z^7$ es N($R^{B7b}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$)$_2$; o

$Z^1$ es N($R^{B1b}$), $Z^2$ es C(O), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es N.

15. El compuesto, sal, solvato, o método de la reivindicación 14, en donde $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es C($R^{B6}$), $Z^7$ es C($R^{B7}$), y $Z^8$ es C($R^{B8}$).

16. El compuesto, sal, solvato o método de la reivindicación 14, en donde $Z^1$ es N, $Z^2$ es C($R^{B2}$), $Z^6$ es N, $Z^7$ es C($R^{B7}$) y $Z^8$ es C($R^{B8}$).

17. El compuesto, sal, solvato o métodos de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $J^1$ se selecciona de un enlace, alquileno $C_{1-6}$, heteroalquileno de 2 a 6 miembros y -C(O)-, en donde alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

18. El compuesto, sal, solvato o método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $J^1$ es -C(O)-.

19. El compuesto, sal, solvato o método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $J^2$ es un enlace.

20. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en donde $J^3$ se selecciona de alquileno $C_{1-6}$ y heteroalquileno de 2 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

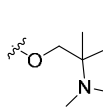
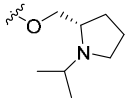
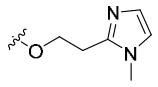
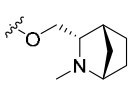
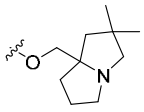
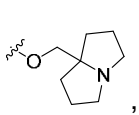
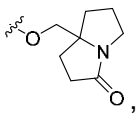
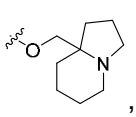
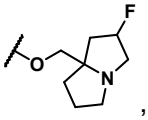
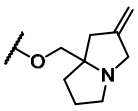
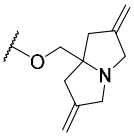
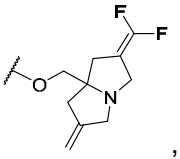
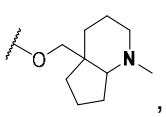
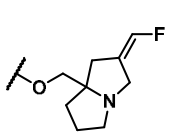
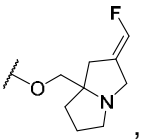
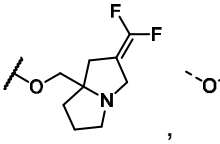
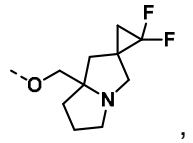
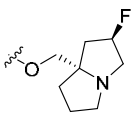
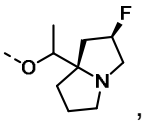
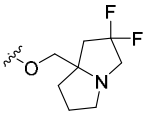
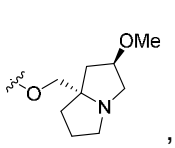
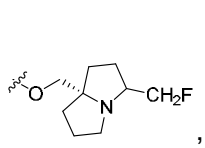
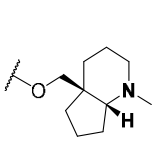
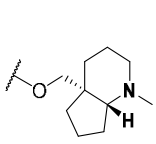
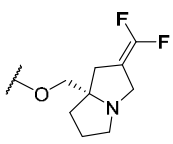
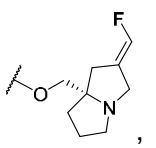
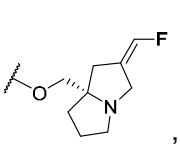
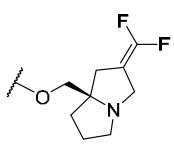
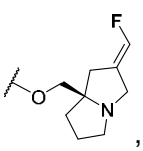
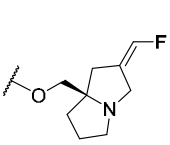
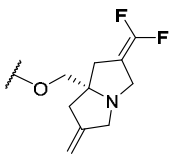
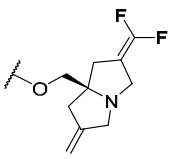
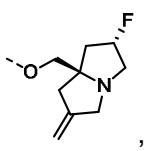
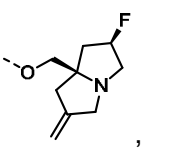
21. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde:

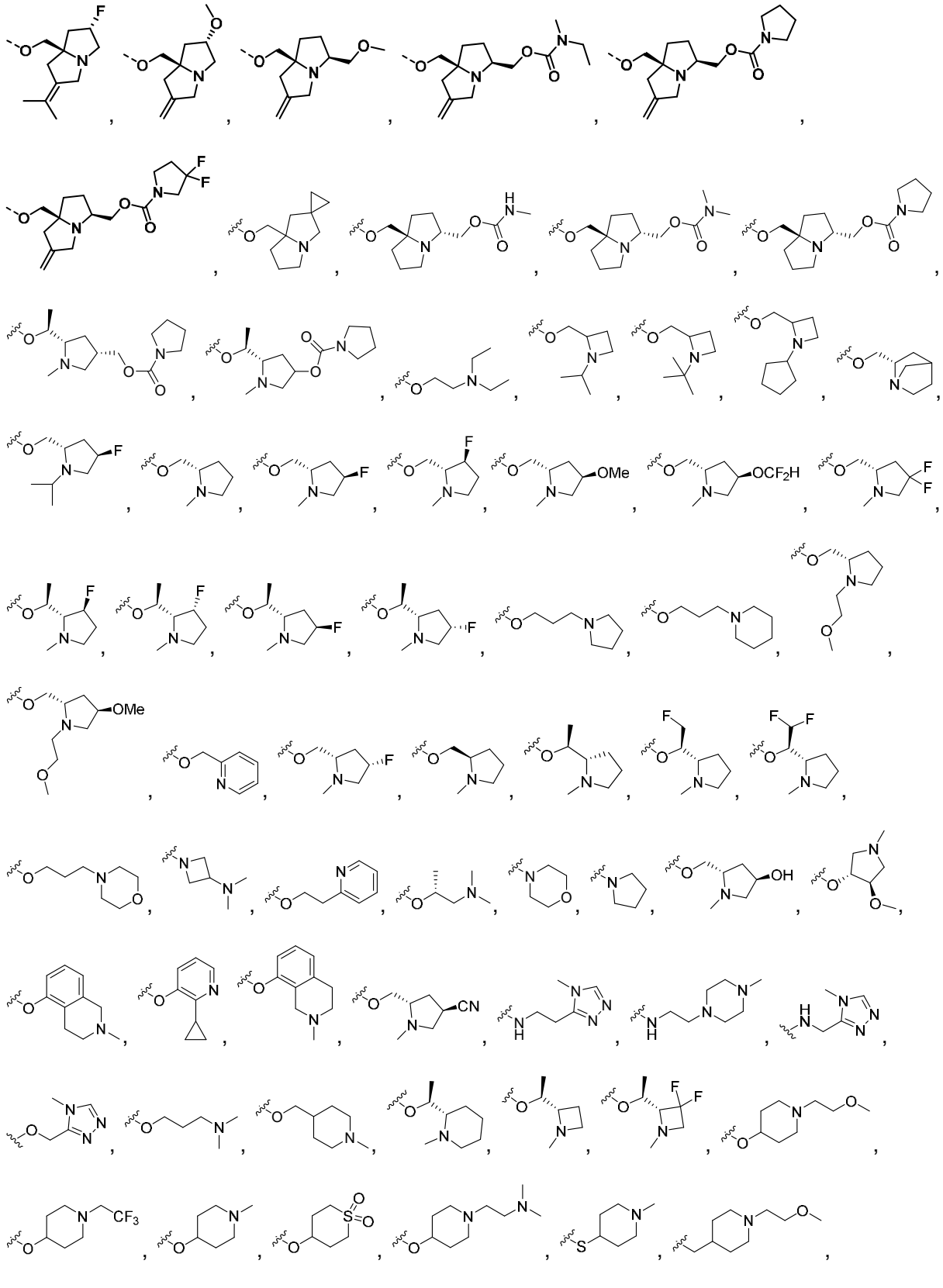
$J^1$ es -C(O)-;

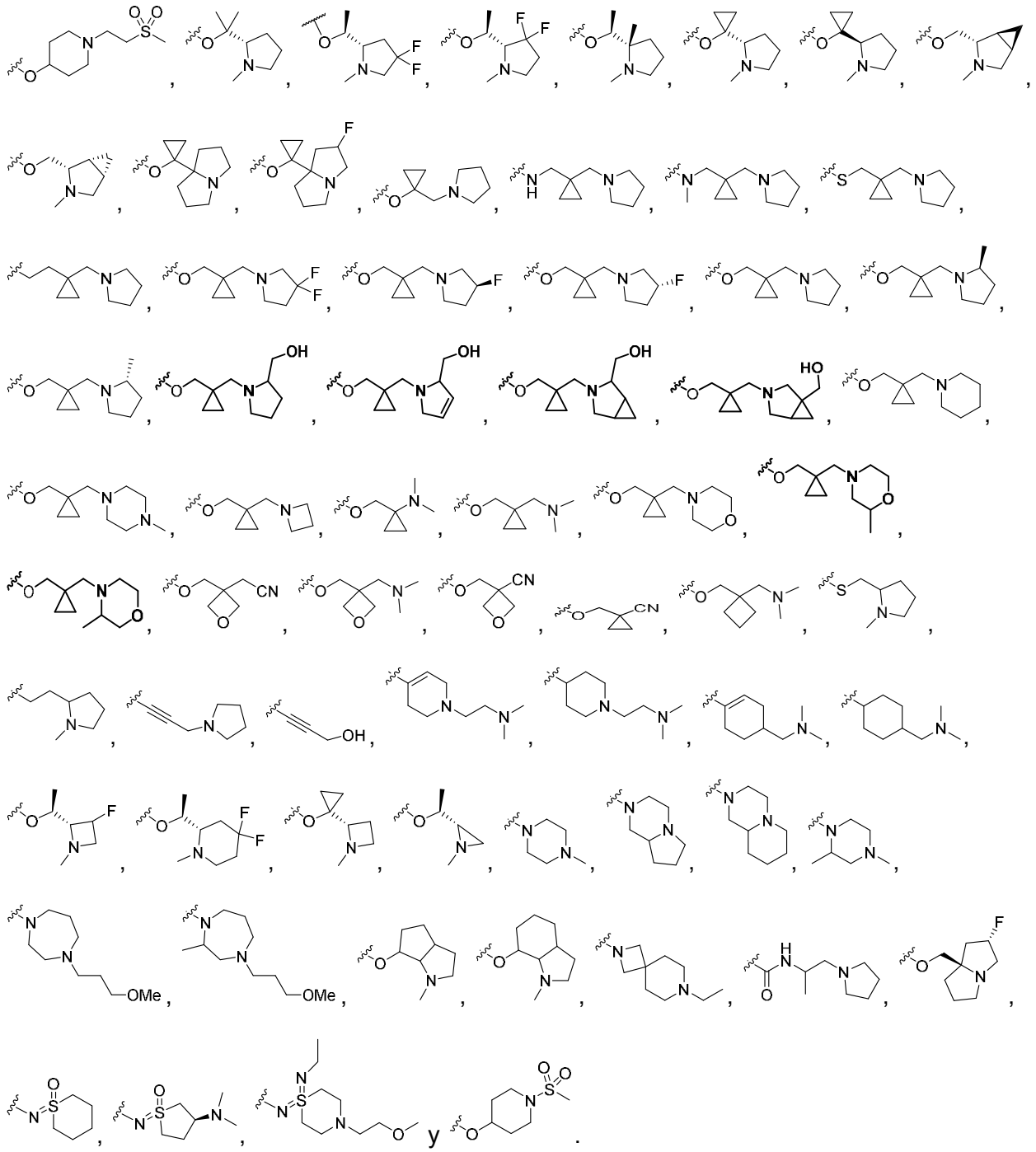
$J^2$ es un enlace; y

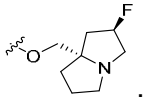
$J^3$ es alquileno $C_{1-6}$.

22. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B2}$ es -O(alquileno $C_{1-3}$)(heterociclo de 4 a 10 miembros), en donde el heterociclo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y $=C(R^{B21})_2$, y en donde $R^{B21}$ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, halógeno y alquilo $C_{1-3}$.

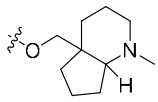
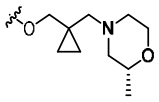
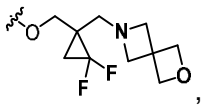
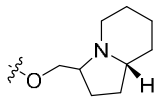
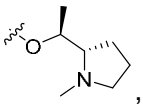
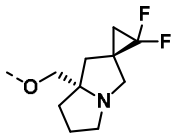
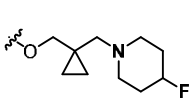
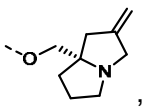
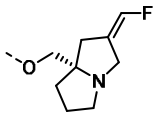
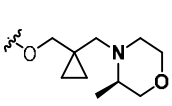
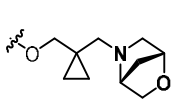
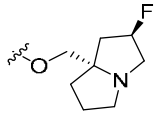
23. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

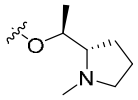


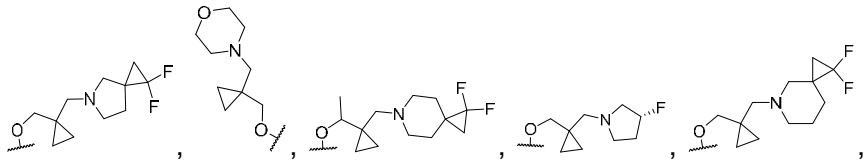
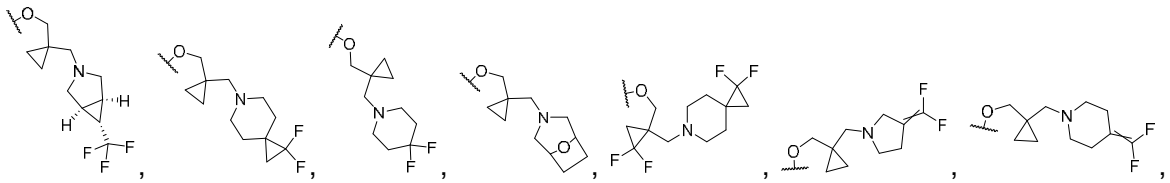
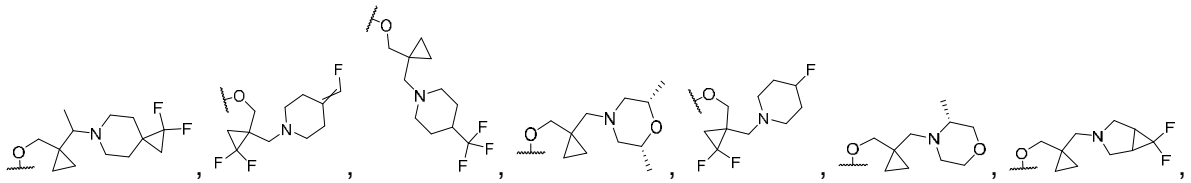
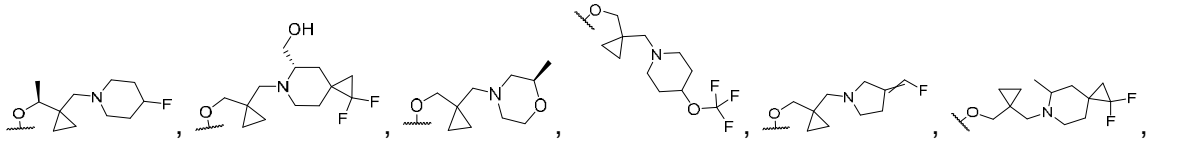
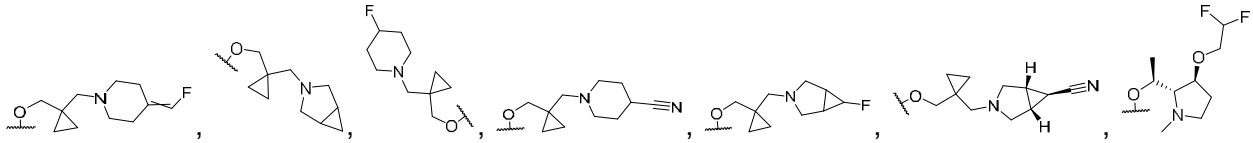


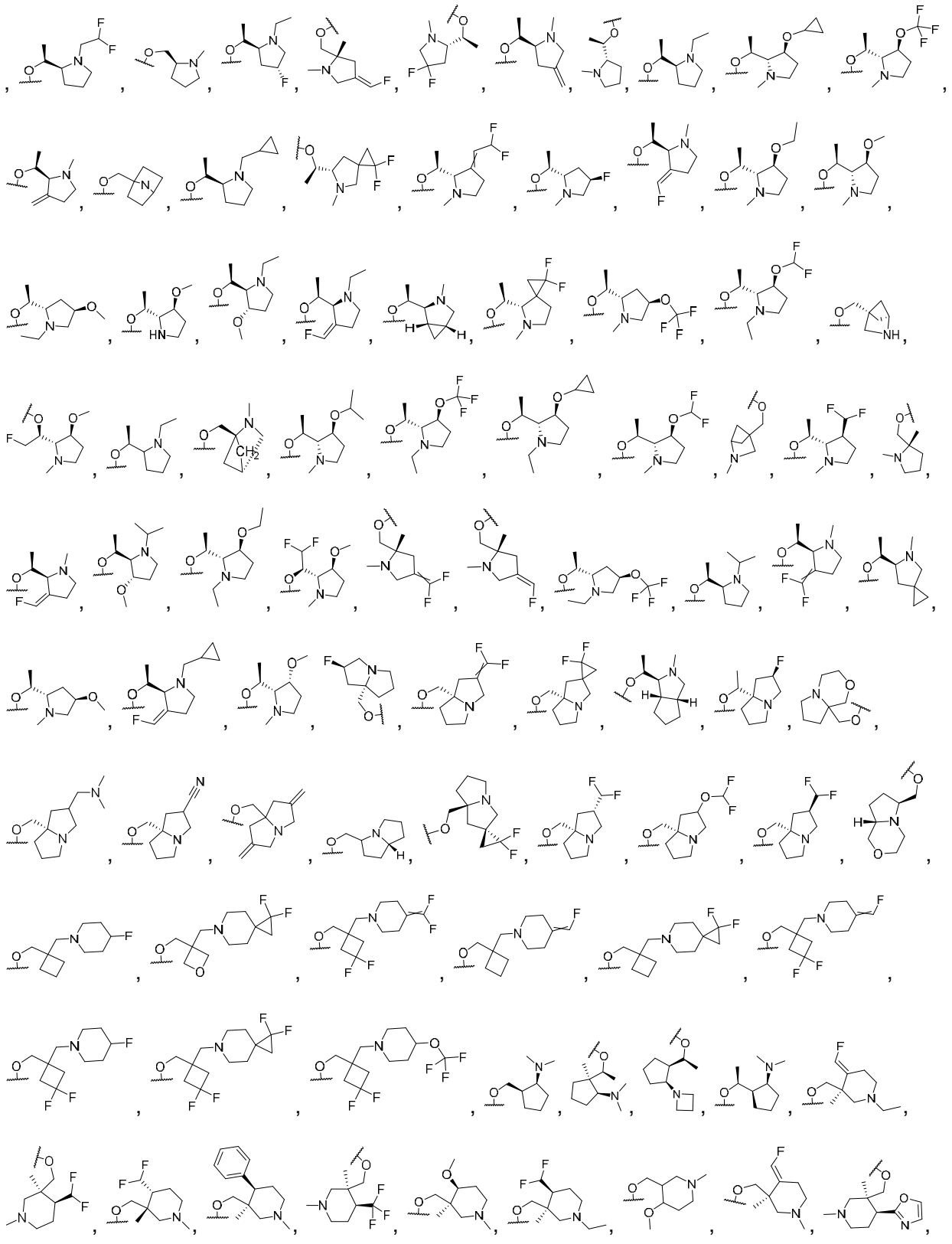
24. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B2}$ es  .

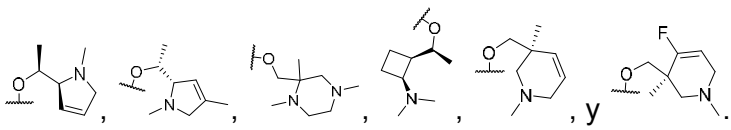
25. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en

donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

26. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde $R^{B2}$ es  .

27. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  .





28. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B6}$ es halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$.

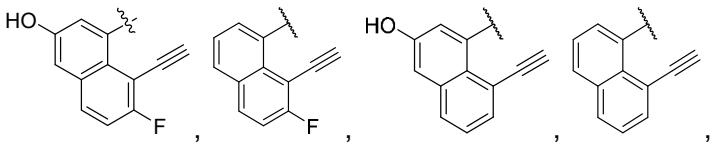
29. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B7}$ se selecciona de arilo $C_{6-12}$ y heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

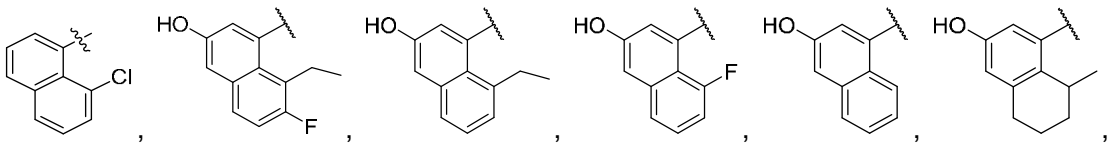
30. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo, y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$.

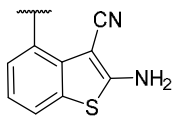
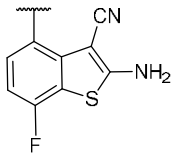
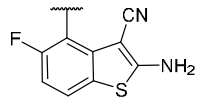
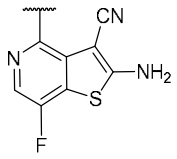
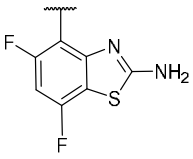
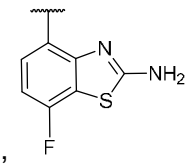
31. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquinilo $C_{2-3}$, $-OR^{B22}$, $-N(R^{B22})(R^{B23})$, y cicloalquilo $C_{3-6}$.

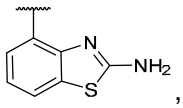
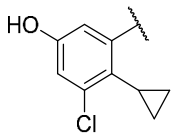
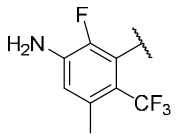
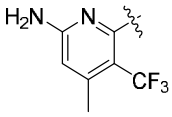
32. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B7}$ se sustituye con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CF_3$, -C≡CH, -OH, $-NH_2$, y -ciclopropilo.

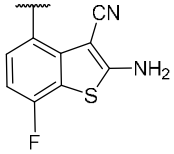
33. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B7}$ se selecciona de

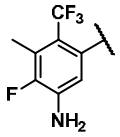
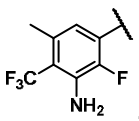
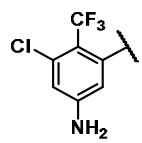
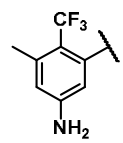
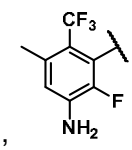


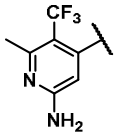
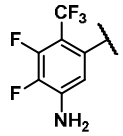
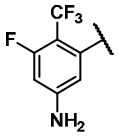


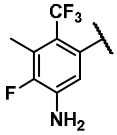
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

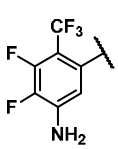
 ,  ,  , y  .

34. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B7}$ es  .

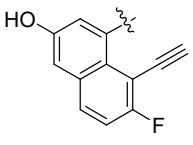
35. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  ,  ,  ,  , ,  ,

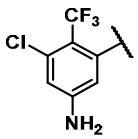
 ,  y  .

36. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde $R^{B7}$ es  .

37. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde $R^{B7}$ es  .

38. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en

donde $R^{B7}$ es  .

39. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde $R^{B7}$ es  .

40. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde $R^{B7}$ es .

41. El compuesto, sal o solvato de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde $R^{B8}$ es halógeno.

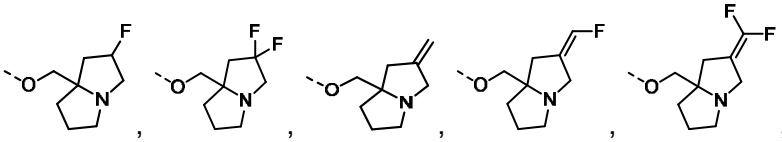
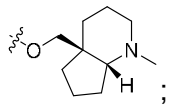
42. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde:

$R^{B6}$ es halógeno;

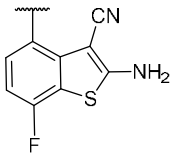
$R^{B7}$ se selecciona de naftilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, fenilo y piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más $R^{B20}$; y

$R^{B8}$ es halógeno.

43. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde:

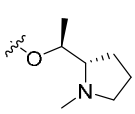
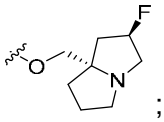
$R^{B2}$ se selecciona de  , y  ;

$R^{B6}$ es halógeno;

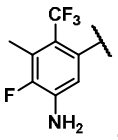
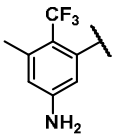
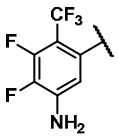
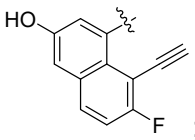
$R^{B7}$ es  ; y

$R^{B8}$ es halógeno.

44. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde:

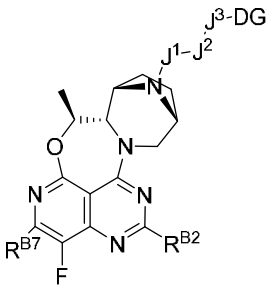
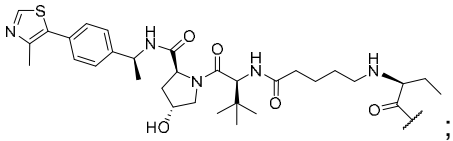
$R^{B2}$ se selecciona de  y  ;

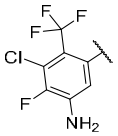
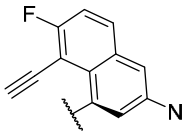
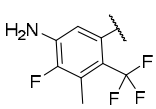
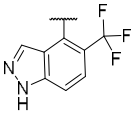
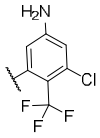
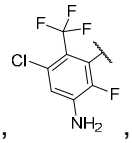
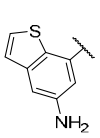
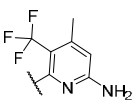
$R^{B6}$ es halógeno;

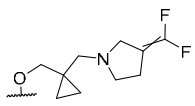
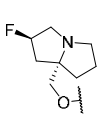
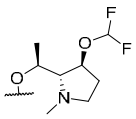
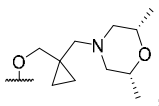
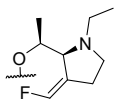
$R^{B7}$ se selecciona de  , ,  ,  , y  ; y

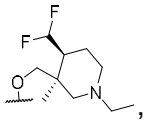
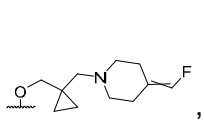
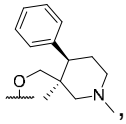
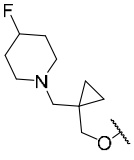
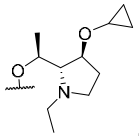
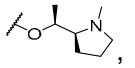
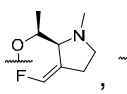
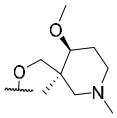
$R^{B8}$ es halógeno.

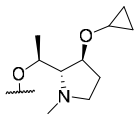
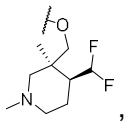
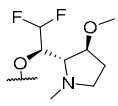
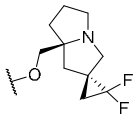
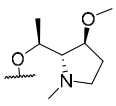
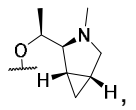
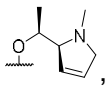
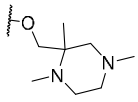
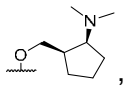
45. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 7, que tiene la fórmula:

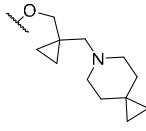
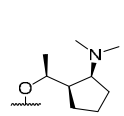
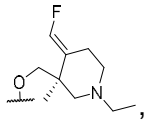
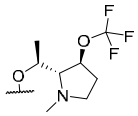
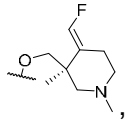
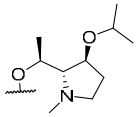
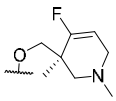
 (A-7), en donde:-$J^1$-$J^2$-$J^3$-DG es  ;

$R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  ; y

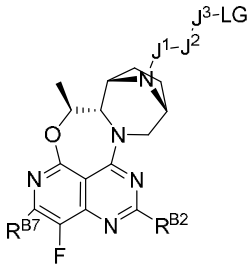
$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,

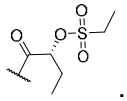
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

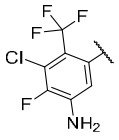
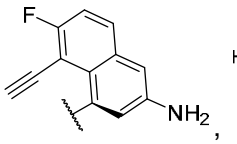
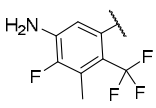
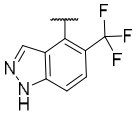
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

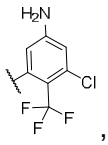
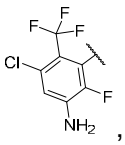
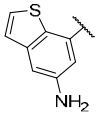
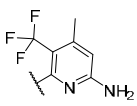
 ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

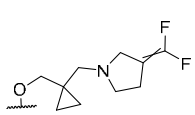
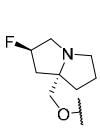
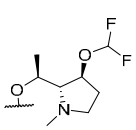
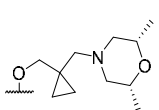
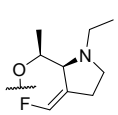
46. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que tiene la fórmula:

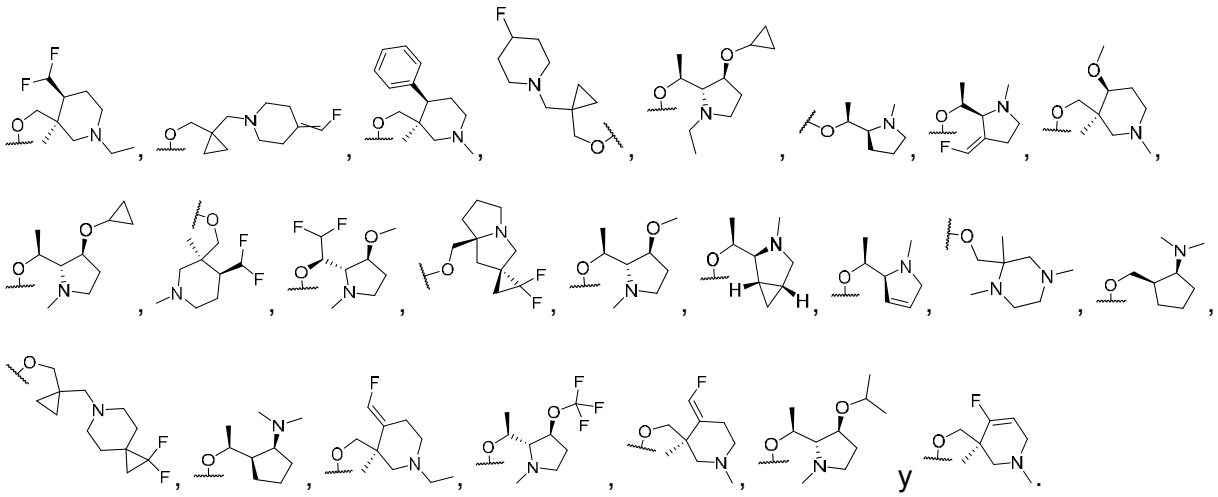


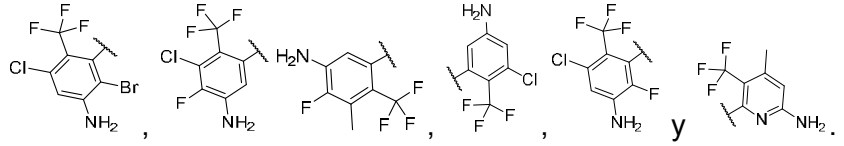
(a-7), en donde -$J^1$-$J^2$-$J^3$-LG es  .

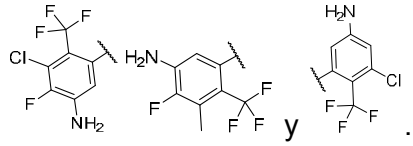
$R^{B7}$ se selecciona de ,  ,  ,  ,  ,

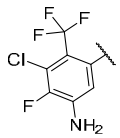
 ,  ,  y  ; y

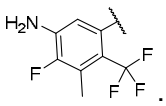
$R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,

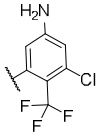


47. El compuesto, sal, solvato o método de la reivindicación 45 o 46, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  .

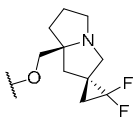
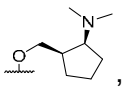
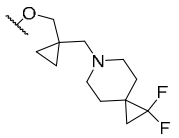
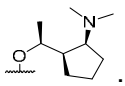
48. El compuesto, sal, solvato o método de la reivindicación 45 o 46, en donde $R^{B7}$ se selecciona de  .

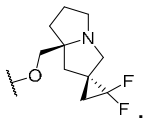
49. El compuesto, sal, solvato, o método de la reivindicación 45 o 46, en donde $R^{B7}$ es  .

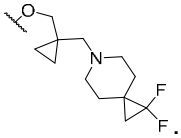
50. El compuesto, sal, solvato, o método de la reivindicación 45 o 46, en donde $R^{B7}$ es  .

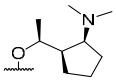
51. El compuesto, sal, solvato, o método de la reivindicación 45 o 46, en donde $R^{B7}$ es  .

52. El compuesto, sal, solvato, o método de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en

donde $R^{B2}$ se selecciona de  ,  ,  y  .

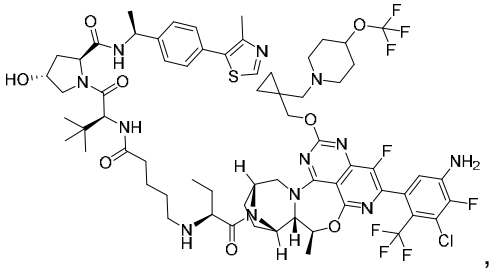
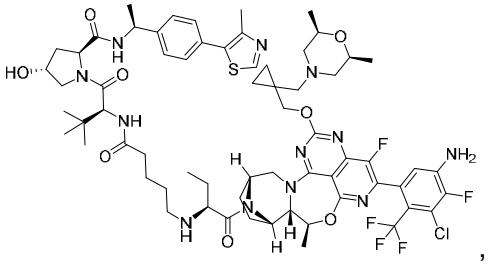
53. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en donde $R^{B2}$ es  .

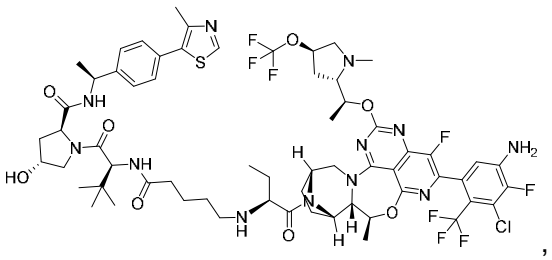
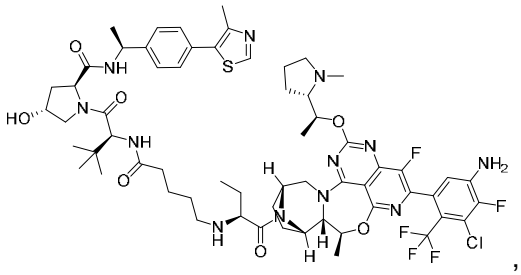
54. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en donde $R^{B2}$ es  .

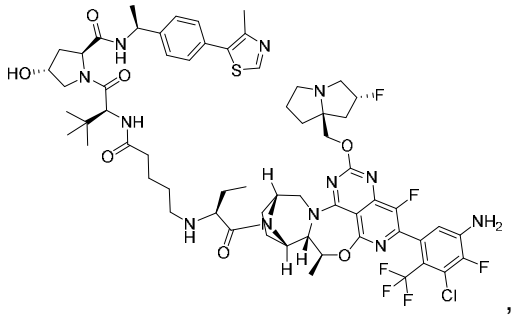
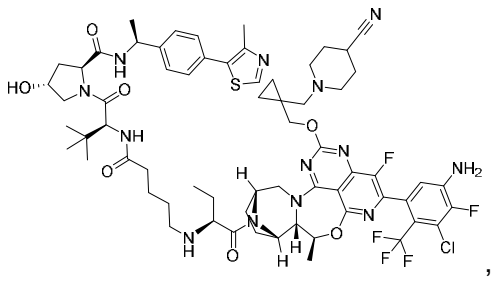
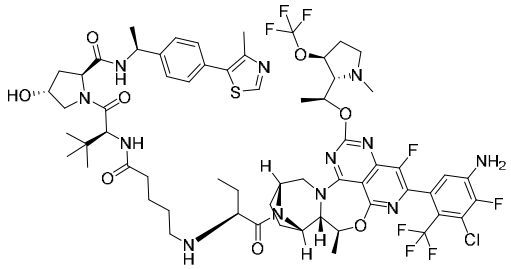
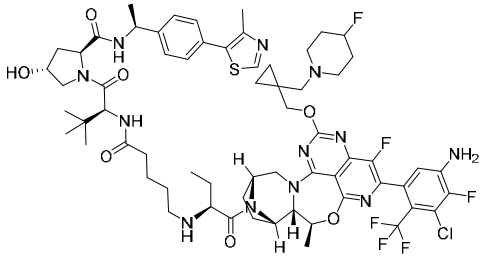
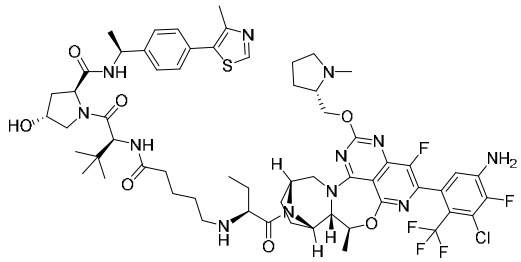
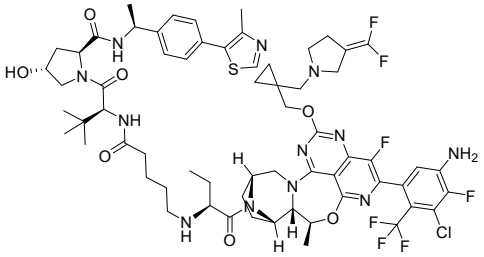
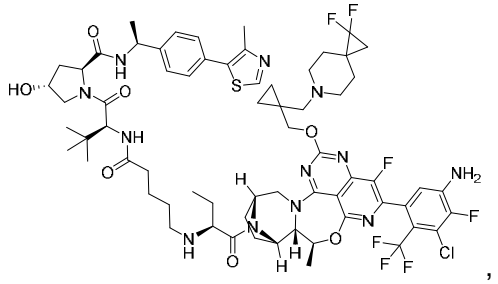
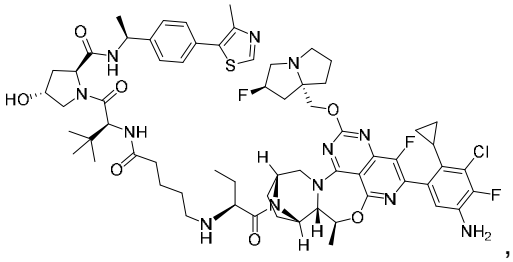
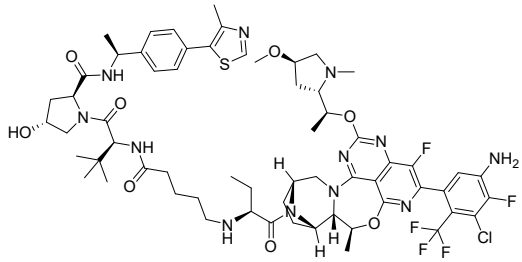
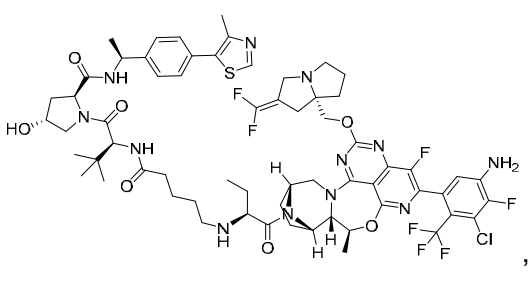
55. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en donde $R^{B2}$ es  .

56. El compuesto, sal, solvato o método de una cualquiera de las modalidades 1, 7 y 8, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1.

57. También se proporciona un compuesto seleccionado de

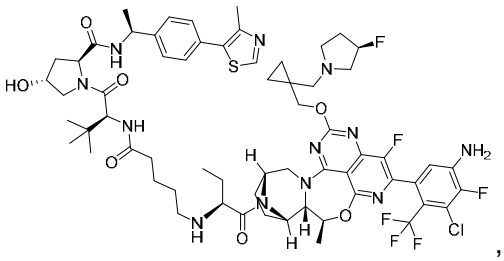
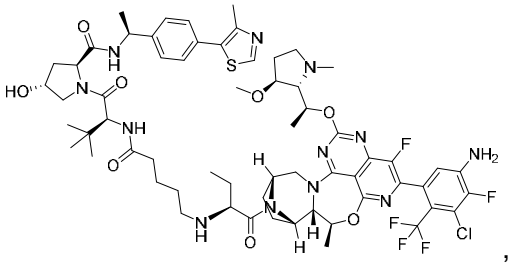
 ,  ,

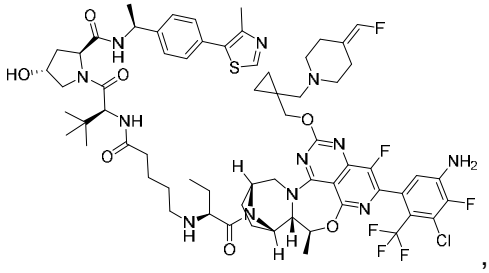
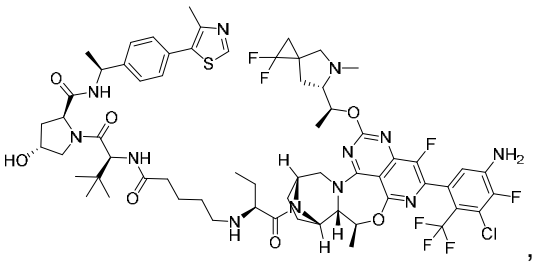
 ,  ,

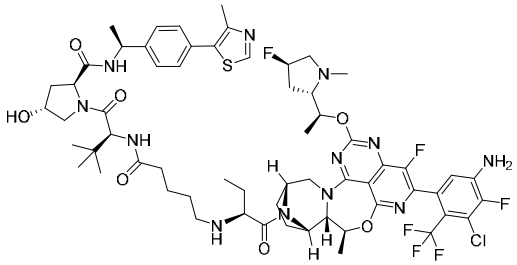
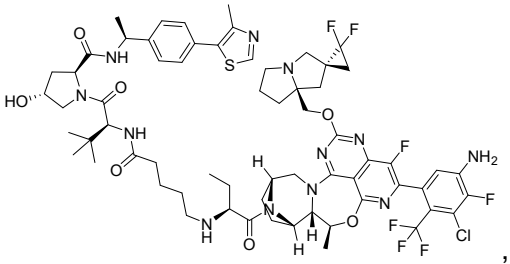

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

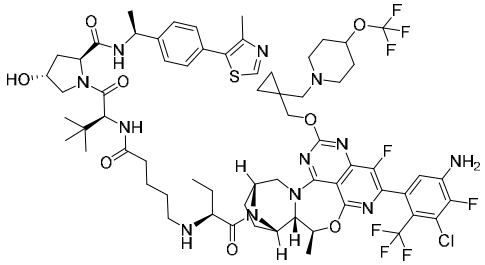
,

,

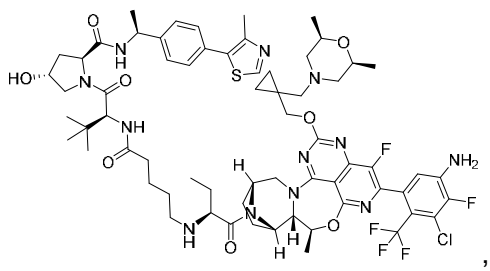
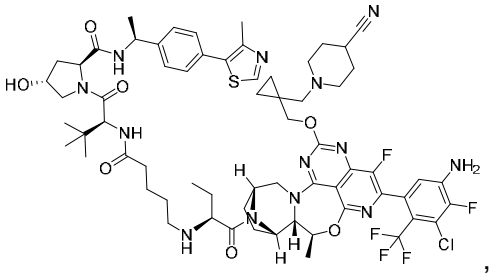

,

,

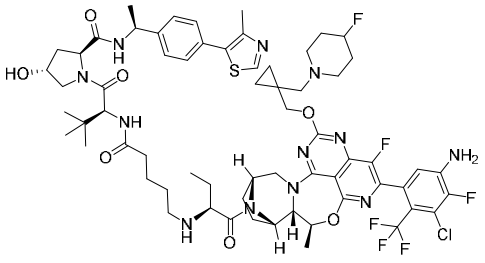
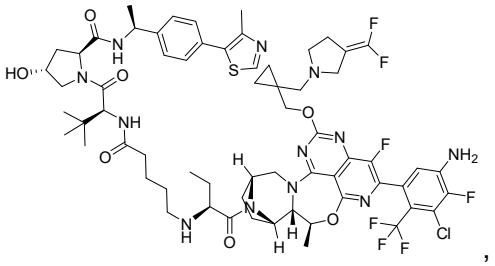

,

,

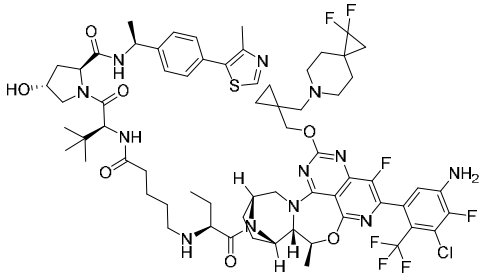
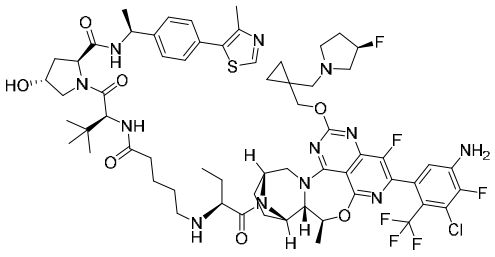

, y

, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

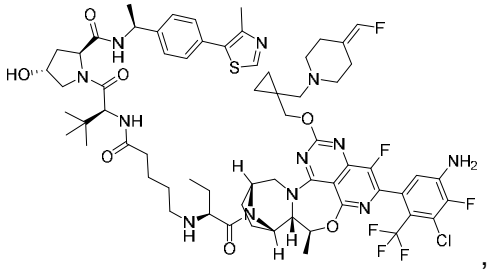


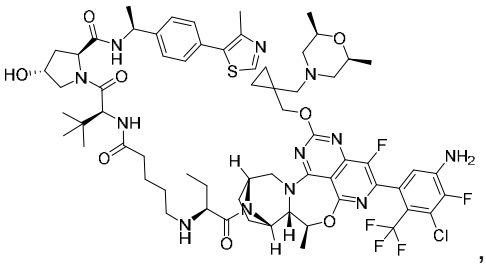
58. También se proporciona un compuesto seleccionado


,

,

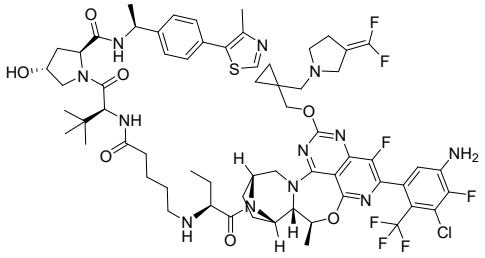
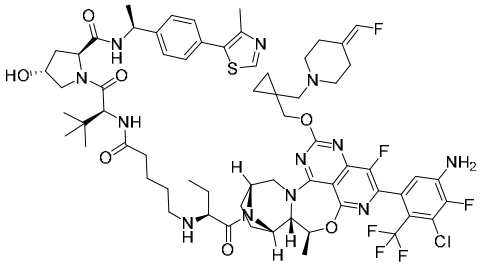

,

,

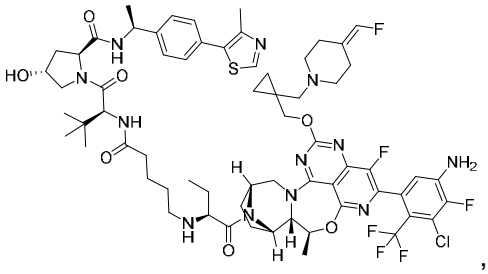

,

y

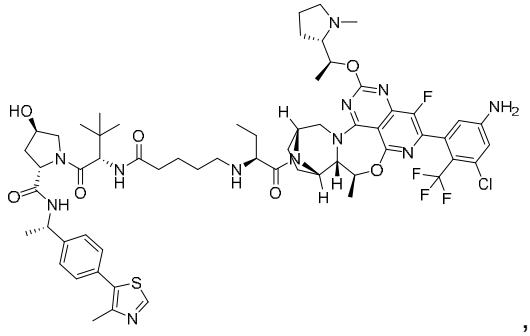
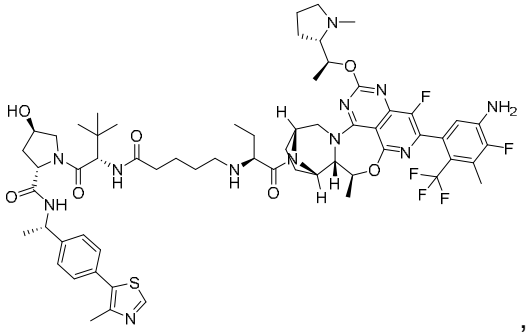
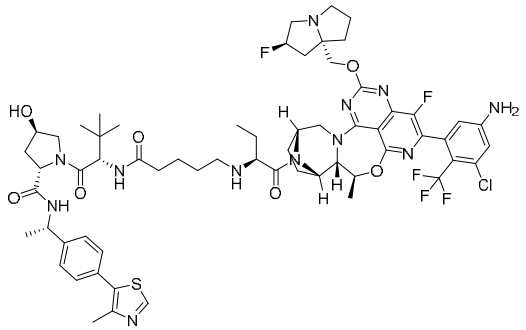
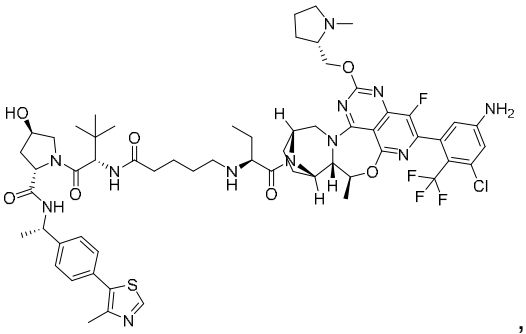

, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.


,

59. También se proporciona un compuesto seleccionado


y

, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

60. Un compuesto que tiene la fórmula  , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

61. También se proporciona un compuesto seleccionado  ,  ,  y  , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

62. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 8 a 61, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

63. Un método para tratar cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 8 a 61, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

64. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende una proteína mutante Ras, el

método que comprende: inhibir la proteína mutante Ras de dicho sujeto mediante la administración a dicho sujeto de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 8 a 61, en donde el compuesto se caracteriza porque al entrar en contacto con la proteína mutante Ras, dicha proteína mutante Ras exhibe un resultado de señalización Ras reducida.

65. El método de la reivindicación 63 o 64, en donde el cáncer es un tumor sólido o un cáncer hematológico.

66. Un método para reducir la salida de señalización de una proteína Ras, que comprende poner en contacto una proteína Ras con una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 8 a 61, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, al reducir de este modo la salida de señalización de la proteína Ras.

67. El método de la reivindicación 66, en donde el compuesto se une covalente o no covalentemente a la proteína Ras, al reducir de este modo la salida de señalización de la proteína Ras.

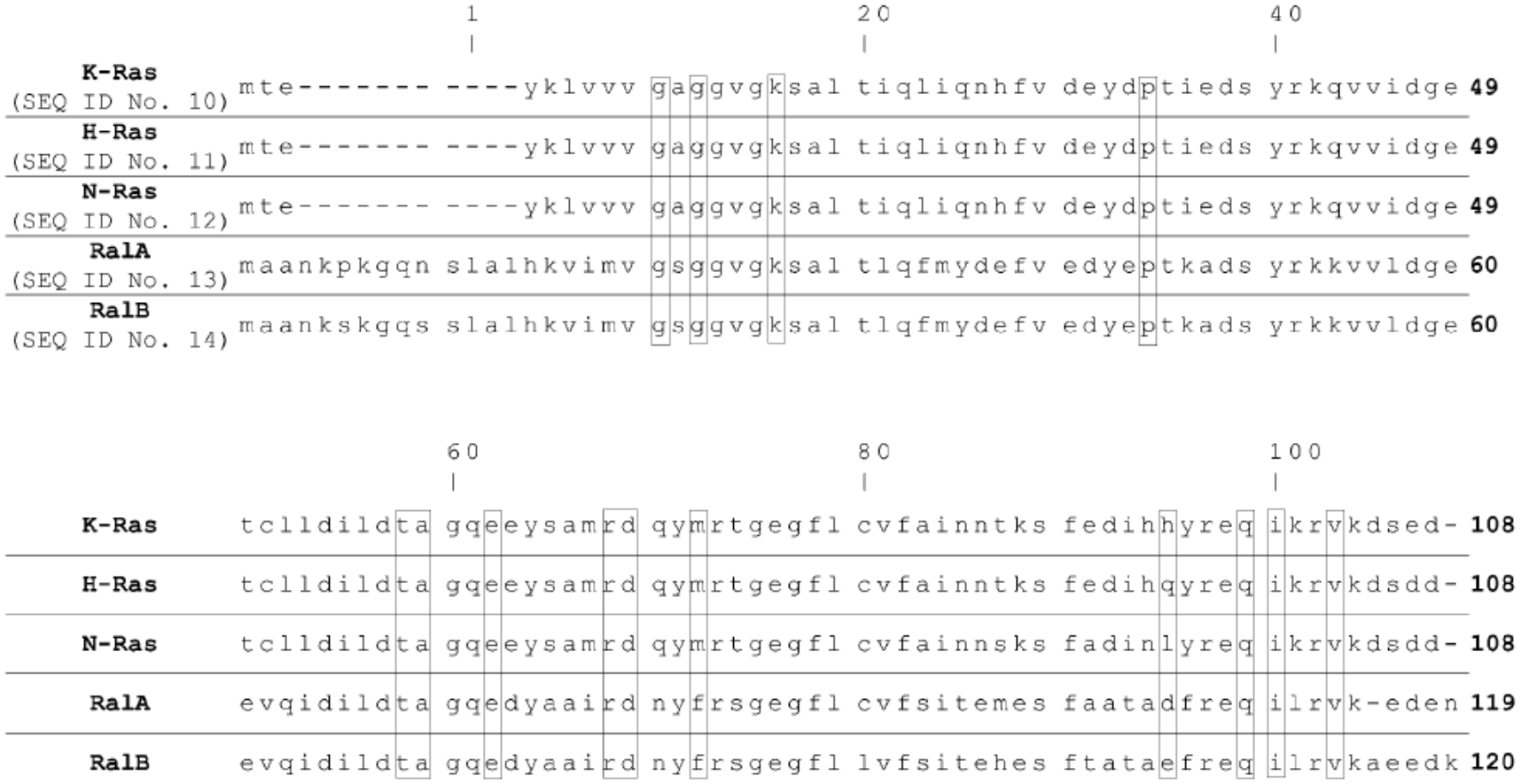
68. Un método para inhibir el crecimiento celular, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 8 a 61, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, a una célula que expresa una proteína Ras, al inhibir de este modo el crecimiento de las células.

69. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 68, que comprende administrar un agente adicional.

## RESUMEN

La presente divulgación proporciona compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como métodos para su uso. Los compuestos y los métodos tienen una variedad de usos como herramientas terapéuticas, de diagnóstico y de investigación. En particular, las composiciones y métodos de la presente son útiles para reducir la producción de señalización de proteína oncogénica.

Figura 1


1
20
40
K-Ras (SEQ ID No. 10) mte------- ----yklvvv gaggvgksal tiqliqnhfv deydptieds yrkqvvidge 49
H-Ras (SEQ ID No. 11) mte------- ----yklvvv gaggvgksal tiqliqnhfv deydptieds yrkqvvidge 49
N-Ras (SEQ ID No. 12) mte------- ----yklvvv gaggvgksal tiqliqnhfv deydptieds yrkqvvidge 49
RalA (SEQ ID No. 13) maankpkgqn slalhkvimv gsggvgksal tlqfmydefv edyeptkads yrkkvvldge 60
RalB (SEQ ID No. 14) maankskgqs slalhkvimv gsggvgksal tlqfmydefv edyeptkads yrkkvvldge 60
60
80
100
K-Ras tclldildta gqeeysamrd qymrtgegfl cvfainntks fedihhyreq ikrvkdsed- 108
H-Ras tclldildta gqeeysamrd qymrtgegfl cvfainntks fedihqyreq ikrvkdsdd- 108
N-Ras tclldildta gqeeysamrd qymrtgegfl cvfainnsks fadinlyreq ikrvkdsdd- 108
RalA evqidildta gqedyaaird nyfrsgegfl cvfsitemes faatadfreq ilrvk-eden 119
RalB evqidildta gqedyaaird nyfrsgegfl lvfsitehes ftataefreq ilrvkaeedk 120