

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 880**

51 Int. Cl.:

C07D 219/10 (2006.01)
C07D 219/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2016** **PCT/US2016/027673**
87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016** **WO16168540**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2016** **E 16718179 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020** **EP 3283462**

54 Título: **Inhibidores tricíclicos condensados de KRAS y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

15.04.2015 US 201562147955 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2021

73 Titular/es:

ARAXES PHARMA LLC (100.0%)
3033 Science Park Road, Suite 220
San Diego, CA 92121, ES

72 Inventor/es:

LI, LIANSHENG;
FENG, JUN;
LONG, YUN, OLIVER;
LIU, YUAN;
WU, TAO;
REN, PINGDA y
LIU, YI

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 856 880 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores tricíclicos condensados de KRAS y métodos de uso de los mismos

5 **Antecedentes****Campo técnico**

10 La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos y a métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer.

Descripción de la técnica relacionada

15 RAS representa un grupo de proteínas globulares monoméricas estrechamente relacionadas de 189 aminoácidos (masa molecular de 21 kDa) que están asociadas con la membrana plasmática y que se unen a GDP o GTP. RAS actúa como un interruptor molecular. Cuando RAS contiene GDP unido, está en la posición de reposo o desactivado y está "inactivo". En respuesta a la exposición de la célula a determinados estímulos que fomentan el crecimiento, se induce a RAS a intercambiar su GDP unido por un GTP. Con GTP unido, RAS se "enciende" y es capaz de interactuar con y activar otras proteínas (sus "dianas aguas abajo"). La proteína RAS en sí misma tiene una capacidad intrínseca muy baja para hidrolizar GTP de nuevo a GDP, convirtiéndose así en el estado desactivado. La desactivación de RAS requiere proteínas extrínsecas denominadas proteínas activadoras de GTPasa (GAP) que interactúan con RAS y aceleran en gran medida la conversión de GTP en GDP. Cualquier mutación en RAS que afecte a su capacidad para interactuar con GAP o convertir GTP de nuevo en GDP dará como resultado una activación prolongada de la proteína y, en consecuencia, una señal prolongada a la célula que le indicará que continúe creciendo y dividiéndose. Debido a que estas señales dan como resultado el crecimiento y la división celular, la señalización RAS hiperactiva puede conducir finalmente a cáncer.

20 Estructuralmente, las proteínas RAS contienen un dominio G que es responsable de la actividad enzimática de RAS: la unión del nucleótido de guanina y la hidrólisis (reacción de GTPasa). También contiene una extensión C-terminal, conocida como caja CAAX, que puede ser modificada de manera postraducciona y es responsable de dirigir la proteína a la membrana. El dominio G tiene un tamaño de aproximadamente 21-25 kDa y contiene un bucle de unión a fosfato (bucle P). El bucle P representa el bolsillo en el que los nucleótidos se unen a la proteína, y esta es la parte rígida del dominio con residuos de aminoácidos conservados que son esenciales para la hidrólisis y la unión de nucleótidos (glicina 12, treonina 26 y lisina 16). El dominio G también contiene las regiones denominadas Switch I (residuos 30-40) y Switch II (residuos 60-76), que son las partes dinámicas de la proteína que a menudo se representan como el mecanismo "cargado por resorte" debido a su capacidad de cambiar entre el estado en reposo y cargado. La interacción clave son los enlaces de hidrógeno formados por treonina-35 y glicina-60 con el γ -fosfato de GTP que mantienen las regiones Switch 1 y Switch 2, respectivamente, en su conformación activa. Después de la hidrólisis de GTP y la liberación de fosfato, estas dos se relajan en la conformación inactiva de GDP.

40 Los miembros más notables de la subfamilia de RAS son HRAS, KRAS y NRAS, principalmente por estar implicados en muchos tipos de cáncer. Sin embargo, existen muchos otros miembros, incluyendo DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS y RRAS2.

50 Las mutaciones en una cualquiera de las tres isoformas principales de los genes RAS (HRAS, NRAS o KRAS) se encuentran entre los acontecimientos más comunes en la tumorigénesis humana. Aproximadamente el 30% de todos los tumores humanos portan alguna mutación en los genes RAS. Sorprendentemente, las mutaciones de KRAS se detectan en el 25-30% de los tumores. En comparación, las tasas de mutación oncogénica que se producen en los miembros de la familia de NRAS y HRAS son mucho más bajas (8% y 3%, respectivamente). Las mutaciones de KRAS más comunes se encuentran en el residuo G12 y G13 en el bucle P y en el residuo Q61.

55 En el documento US2014288045A1, se proporcionan inhibidores irreversibles de la proteína K-Ras con mutación G12C; también se divulgan métodos para modular la actividad de la proteína K-Ras con mutación G12C y métodos de tratamiento de trastornos mediados por la proteína K-Ras con mutación G12C.

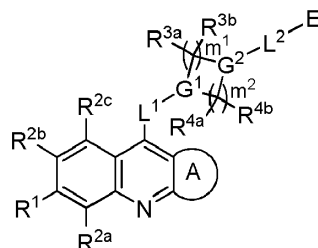
60 G12C es una mutación frecuente del gen KRAS (glicina-12 a cisteína). Esta mutación se había encontrado en aproximadamente el 13% de apariciones de cáncer, aproximadamente el 43% de apariciones de cáncer de pulmón y en casi el 100% de la poliposis asociada a MYH (síndrome de cáncer de colon familiar). Sin embargo, seleccionar como diana este gen con moléculas pequeñas es un desafío.

65 Por consiguiente, aunque se ha realizado avance en este campo, sigue habiendo la necesidad en la técnica de compuestos y métodos mejorados para el tratamiento de cáncer, por ejemplo, mediante la inhibición de KRAS, HRAS o NRAS. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

Breve resumen

La invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas. En resumen, la presente invención proporciona compuestos, incluyendo estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y profármacos de los mismos, que son capaces de modular proteínas KRAS, HRAS y/o NRAS con mutación G12C. En algunos casos, los compuestos actúan como electrófilos que son capaces de formar un enlace covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C. También se proporcionan tales compuestos para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades o estados, tales como cáncer.

En una realización de la presente divulgación, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente estructura (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o profármaco del mismo, en el que R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , A, G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 y E son tal como se definen en el presente documento. En diversas otras realizaciones también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de estructura (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para el tratamiento de cáncer, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Otros métodos proporcionados incluyen un método para regular la actividad de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C, comprendiendo el método hacer reaccionar las proteínas KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C con uno cualquiera de los compuestos de estructura (I). En otras realizaciones, también se proporciona un método para inhibir la proliferación de una población celular, comprendiendo el método poner en contacto la población celular con uno cualquiera de los compuestos de la estructura (I).

En otras realizaciones, la divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno mediado por una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método:

determinar si el sujeto tiene una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS; y

si se determina que el sujeto tiene la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS, entonces administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera o más de los compuestos de estructura (I).

En todavía más realizaciones, la divulgación se refiere a un método para preparar una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C marcada, comprendiendo el método hacer reaccionar la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS con un compuesto de estructura (I), para dar como resultado la proteína KRAS, HRAS o NRAS con G12C marcada.

Estos y otros aspectos resultarán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

En las figuras, números de referencia idénticos identifican elementos similares. Los tamaños y las posiciones relativas de elementos en las figuras no están dibujados necesariamente a escala y algunos de estos elementos están aumentados y colocados de manera arbitraria para mejorar la legibilidad de la figura. Además, las formas particulares de los elementos tal como se dibujan no pretenden transmitir ninguna información respecto a la forma real de los elementos particulares, y se han seleccionado únicamente para facilitar su reconocimiento en las figuras.

La figura 1 ilustra la actividad enzimática de RAS.

La figura 2 representa una ruta de transducción de señales para RAS.

La figura 3 muestra algunos oncogenes comunes, su tipo de tumor respectivo y las frecuencias de mutación acumulada (todos los tumores).

Descripción detallada

5 En la siguiente descripción, se exponen determinados detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión en profundidad de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede practicarse sin estos detalles.

10 A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra “comprender” y variaciones de la misma, tales como “comprende” y “que comprende”, han de interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como “que incluye, pero no se limita a”.

15 La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a “una realización” significa que un rasgo, una estructura o característica particular descritos en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, las apariciones de la expresión “en una realización” en diversos sitios a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren todas necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, las estructuras y características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

20 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas en singular “un”, “uno/a” y “el/la” incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

25 “Amidinilo” se refiere a un radical de la forma $-(C=NR_a)NR_bR_c$, en la que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

“Amino” se refiere al radical $-NH_2$.

“Aminilsulfona” se refiere al radical $-S(O)_2NH_2$.

30 “Carboxi” o “carboxilo” se refiere al radical $-CO_2H$.

“Ciano” se refiere al radical $-CN$.

35 “Guanidinilo” se refiere a un radical de la forma $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$, en la que R_a , R_b , R_c y R_d son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

“Hidroxi” o “hidroxilo” se refiere al radical $-OH$.

40 “Imino” se refiere al sustituyente $=NH$.

“Nitro” se refiere al radical $-NO_2$.

“Oxo” se refiere al sustituyente $=O$.

45 “Tioxo” se refiere al sustituyente $=S$.

50 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono (alquilo C_1-C_{12}), preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_1-C_8) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C_1-C_6), y que se une a la parte restante de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Alquilo incluye alquenos (uno o más dobles enlaces carbono-carbono) y alquinos (uno o más triples enlaces carbono-carbono, tales como etinilo y similares). “Amidinilalquilo” se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente amidinilo. “Guanidinilalquilo” se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente guanidinilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo, amidinilalquilo y/o guanidinilalquilo está opcionalmente sustituido.

60 “Alquilenilo” o “cadena de alquilenilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une la parte restante de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que está saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y similares. La cadena de alquilenilo se une a la parte restante de la molécula a través de un enlace sencillo o doble y al grupo radical a través de un enlace sencillo o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo a la parte restante de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenilo

está opcionalmente sustituida.

“Alquilocicloalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$, en la que R_b es cicloalquilo tal como se define en el presente documento y R_d es un radical alquilo tal como se definió anteriormente. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

“Alcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$, en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. “Amidinilalquioxilo” se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente amidinilo en el grupo alquilo. “Guanidinilalquioxilo” se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente guanidinilo en el grupo alquilo. “Alquilcarbonilaminilalquioxilo” se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente alquilcarbonilaminilo en el grupo alquilo. “Heterocicilalquioxilo” se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente heterocicilo en el grupo alquilo. “Heteroarilalquioxilo” se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente heteroarilo en el grupo alquilo. “Aminilalquioxilo” se refiere a un grupo alcoxilo que comprende al menos un sustituyente de la forma $-NR_aR_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 , en el grupo alquilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxilo, amidinilalquioxilo, guanidinilalquioxilo, alquilcarbonilaminilo, heterocicilalquioxilo, heteroarilalquioxilo y/o aminilalquioxilo está opcionalmente sustituido.

“Alcoxialquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_bOR_a$, en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquileo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxialquilo está opcionalmente sustituido.

“Alcoxicarbonilo” se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)OR_a$, en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido.

“Arlloxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$, en la que R_a es un radical arilo tal como se define en el presente documento. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo ariloxilo está opcionalmente sustituido.

“Alquilaminilo” se refiere a un radical de la fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$, en la que cada R_a es, independientemente, un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. Un grupo “haloalquilaminilo” es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente halo en el grupo alquilo. Un grupo “hidroxilalquilaminilo” es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente hidroxilo en el grupo alquilo. Un grupo “amidinilalquilaminilo” es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente amidinilo en el grupo alquilo. Un grupo “guanidinilalquilaminilo” es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente guanidinilo en el grupo alquilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo y/o guanidinilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

“Aminilalquilo” se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente aminilo ($-NR_aR_b$, en el que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6). El sustituyente aminilo puede estar en un carbono terciario, secundario o primario. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminilalquilo está opcionalmente sustituido.

“Aminilalquilaminilo” se refiere a un radical de la fórmula $-NR_aR_b$, en la que R_a es H o alquilo C_1-C_6 y R_b es aminilalquilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

“Aminilalcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNH_2$, en la que R_a es alquileo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminilalcoxilo está opcionalmente sustituido.

“Alquilaminilalcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNR_bR_c$, en la que R_a es alquileo y R_b y R_c son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 , siempre que uno de R_b o R_c sea alquilo C_1-C_6 . A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilalcoxilo está opcionalmente sustituido.

“Alquilcarbonilaminilo” se refiere a un radical de la fórmula $-NH(C=O)R_a$, en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido. Un alquenilcarbonilaminilo es un alquilcarbonilaminilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Un grupo alquenilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido.

“Alquilcarbonilaminilalcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bNH(C=O)R_a$, en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es alquileo. A menos que se

declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilcarbonilaminilalcoxilo está opcionalmente sustituido.

“Alquilaminilalquilo” se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente alquilaminilo. El sustituyente alquilaminilo puede estar en un carbono terciario, secundario o primario. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilalquilo está opcionalmente sustituido.

“Aminilcarbonilo” se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)R_aR_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

“Alquilaminilcarbonilo” se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)NR_aR_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo, siempre que al menos uno de R_a o R_b sea alquilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

“Aminilcarbonilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_cC(=O)NR_aR_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo y R_c es alquilenos. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilalquilo está opcionalmente sustituido.

“Aminilcarbonilcicloalquilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_cC(=O)NR_aR_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo y R_c es cicloalquilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilcicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

“Arilo” se refiere a un radical de sistema de anillo carbocíclico que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical arilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenos, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenos, pireno y trifenileno. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “arilo” o el prefijo “ar-” (tal como en “aralquilo”) pretende incluir radicales arilo que están opcionalmente sustituidos.

“Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$, en la que R_b es una cadena de alquilenos tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo está opcionalmente sustituido.

“Aralquiloxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b-R_c$, en la que R_b es una cadena de alquilenos tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aralquiloxilo está opcionalmente sustituido.

“Aralquilaminilo” se refiere a un radical de la fórmula $-N(R_a)R_b-R_c$, en la que R_a es H o alquilo C_1-C_6 , R_b es una cadena de alquilenos tal como se definió anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aralquilaminilo está opcionalmente sustituido.

“Carboxialquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$, en la que R_b es una cadena de alquilenos tal como se definió anteriormente y R_c es un grupo carboxilo tal como se definió anteriormente. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo carboxialquilo está opcionalmente sustituido.

“Cianoalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$, en la que R_b es una cadena de alquilenos tal como se definió anteriormente y R_c es un grupo ciano tal como se definió anteriormente. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cianoalquilo está opcionalmente sustituido.

“Carbocíclico” o “carbociclo” se refiere a un sistema de anillo, en el que cada uno de los átomos de anillo son carbono.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente, que tiene desde tres hasta quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene desde tres hasta diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido a la parte restante de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Un “cicloalqueno” es un cicloalquilo que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro del anillo. A menos que se declare específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo (o cicloalqueno) está opcionalmente sustituido.

“Cianocicloalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$, en la que R_b es cicloalquilo y R_c es un grupo ciano tal como se definió anteriormente. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cianocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

“Cicloalquilaminilcarbonilo” se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)NR_aR_b$, en la que R_a y R_b son cada uno independientemente H o cicloalquilo, siempre que al menos uno de R_a o R_b sea cicloalquilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$, en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

“Condensado” se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que se condensa con una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo de heterociclilo o un anillo de heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente que se vuelve parte del anillo de heterociclilo condensado o del anillo de heteroarilo condensado se reemplaza por un átomo de nitrógeno.

“Halo” o “halógeno” se refiere un bromo, cloro, fluoro o yodo.

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, tal como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

“Haloalcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$, en la que R_a es un radical haloalquilo tal como se define en el presente documento que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo haloalcoxilo está opcionalmente sustituido.

“Heterociclilo” o “anillo heterocíclico” se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que tiene de uno a doce átomos de carbono (por ejemplo, de dos a doce) y desde de uno hasta seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, trícíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, espirocíclicos (“espiro-heterociclilo”) y/o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo están opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo está parcial o completamente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva. “Heterociciloxilo” se refiere a un grupo heterociclilo unido a la parte restante de la molécula por medio de un enlace de oxígeno (-O-). “Heterocicililaminilo” se refiere a un grupo heterociclilo unido a la parte restante de la molécula por medio de un enlace de nitrógeno ($-NR_a$), en el que R_a es H o alquilo C_1 - C_6). A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo, heterocicililoxilo y/o heterocicililaminilo está opcionalmente sustituido.

“N-heterociclilo” se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo a la parte restante de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo N-heterociclilo está opcionalmente sustituido.

“Heterocicililalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_e$, en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterocicililalquilo está opcionalmente sustituido.

“Heterocicililalquioxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bR_e$, en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterocicililalquioxilo está opcionalmente sustituido.

“Heterociclicilalquilaminilo” se refiere a un radical de la fórmula $-N(R_c)R_bR_e$, en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclico tal como se definió anteriormente, y si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno, R_c es H o alquilo C_1-C_6 . A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclicilalquiloxilo está opcionalmente sustituido.

“Heteroarilo” se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono de anillo, de uno a seis heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar completamente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). “Heteroariloxilo” se refiere a un grupo heteroarilo unido a la parte restante de la molécula por medio de un enlace de oxígeno (-O-). “Heteroarilaminilo” se refiere a un grupo heteroarilo unido a la parte restante de la molécula por medio de un enlace de nitrógeno (-NR_a-, en el que R_a es H o alquilo C_1-C_6). A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo, heteroariloxilo y/o heteroarilaminilo está opcionalmente sustituido.

“N-heteroarilo” se refiere a un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo a la parte restante de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo N-heteroarilo está opcionalmente sustituido.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$, en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido.

“Heteroarilalquiloxilo” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bR_f$, en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente, y si el heteroarilo es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquiloxilo está opcionalmente sustituido.

“Heteroarilalquilaminilo” se refiere a un radical de la fórmula $-NR_cR_bR_f$, en la que R_b es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente, y si el heteroarilo es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno, y R_c es H o alquilo C_1-C_6 . A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquiloxilo está opcionalmente sustituido. “Hidroxilalquilo” se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente hidroxilo. El sustituyente -OH puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo hidroxilalquilo está opcionalmente sustituido. “Hidroxilalquilaminilo” es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente -OH, que está en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo hidroxilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

“Fosfato” se refiere al grupo $-OP(=O)(R_a)R_b$, en el que R_a es OH, O⁻ u OR_c y R_b es OH, O⁻, OR_c o un grupo fosfato adicional (por ejemplo, para formar un difosfato o trifosfato), en el que R_c es un contraión (por ejemplo, Na⁺ y similares).

“Fosfoalcoxilo” se refiere a un grupo alcoxilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un grupo fosfato, tal como se define en el presente documento. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo fosfoalcoxilo está opcionalmente sustituido.

“Tioalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-SR_a$, en la que R_a es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se declare lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo está opcionalmente sustituido.

El término “sustituido” usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquileo, alquilcicloalquilo, alcoxilo, amidinilalquiloxilo, guanidinilalquiloxilo, alquilcarbonilaminilalquiloxilo,

heterociclilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, aminilalquiloxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo, guanidinilalquilaminilo, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilalcoxilo, alquilaminilalcoxilo, ariloxilo, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo, alquilcarbonilaminilalcoxilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilcicloalquilalquilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, arilalquiloxilo, arilalquilaminilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilaminilo, cianocicloalquilo, cicloalquilaminilcarbonilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, heterociclilo, heterocicliloxilo, heterocicililaminilo, *N*-heterociclilo, heterocicililalquilo, heterocicilalquiloxilo, heterocicilalquilaminilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxilo, heteroarilalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, fosfoalcoxilo y/o hidroxilalquilo) en los que al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3 o todos los átomos de hidrógeno) se reemplaza por un enlace con un átomo distinto de hidrógeno tal como, pero sin limitarse a: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxilo y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un enlace de orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) con un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicililalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un enlace con un grupo aminilo, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxilo, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicililalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

"Electrófilo" o "resto electrófilo" es cualquier resto capaz de reaccionar con un nucleófilo (por ejemplo, un resto que tiene un solo par de electrones, una carga negativa, una carga negativa parcial y/o un exceso de electrones, por ejemplo, un grupo -SH). Los electrófilos tienen normalmente escasos electrones o comprenden átomos que tienen escasos electrones. En determinadas realizaciones, un electrófilo contiene una carga positiva o carga positiva parcial, tiene una estructura de resonancia que contiene una carga positiva o carga positiva parcial o es un resto en el que la deslocalización o polarización de electrones da como resultado uno o más átomos que contienen una carga positiva o carga positiva parcial. En algunas realizaciones, los electrófilos comprenden dobles enlaces conjugados, por ejemplo, un compuesto de carbonilo α,β -insaturado o tiocarbonilo α,β -insaturado.

El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista, que incluye, pero no se limita a, el tratamiento de la enfermedad, tal como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación de tratamiento prevista (*in vivo*), o del sujeto y el estado patológico que están tratándose, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado patológico, el modo de administración y similares, que puede determinar fácilmente un experto habitual en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, por ejemplo, reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, la pauta posológica que va a seguirse, si se administra en combinación con otros compuestos, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración físico en el que se transporta.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "que trata" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, un trastorno o estado médico que incluyen, pero no se limita a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico quiere decirse erradicación o mejora del trastorno subyacente que está tratándose. Además, un beneficio terapéutico se logra 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 aquejarse todavía del trastorno subyacente. En determinadas realizaciones, para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un sujeto que notifica uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso cuando puede no haberse realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Un "efecto terapéutico", tal como se usa ese término en el presente documento, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico tal como se describió anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o un estado, retrasar o eliminar el inicio de los síntomas de una enfermedad o un estado, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o un estado, o cualquier combinación de los mismos.

El término “administración conjunta”, “administrado en combinación con” y sus equivalentes gramaticales, tal como se usan en el presente documento, abarcan la administración de dos o más agentes a un animal, incluyendo humanos, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el sujeto al mismo tiempo. La administración conjunta incluye administración simultánea en composiciones independientes, administración en diferentes momentos en composiciones independientes o administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

“Sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

“Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente ni de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

“Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las 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 derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

Los términos “antagonista” e “inhibidor” se usan de manera intercambiable, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína, tal como KRAS, HRAS o NRAS con G12C. Por consiguiente, los términos “antagonista” e “inhibidores” se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Aunque los antagonistas preferidos en el presente documento interaccionan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, también se incluyen específicamente dentro de esta definición los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana interaccionando con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que la proteína diana es miembro. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista se asocia con el desarrollo, el crecimiento o la diseminación de un tumor.

El término “agonista”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o potenciar una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína diana. Por consiguiente, el término “agonista” se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Aunque los agonistas preferidos en el presente documento interaccionan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, también se incluyen específicamente dentro de esta definición los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido diana interaccionando con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que el polipéptido diana es miembro.

Tal como se usa en el presente documento, “agente” o “agente biológicamente activo” se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico u otro resto. Los ejemplos no limitativos incluyen una molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un hidrato de carbono, una toxina o un compuesto quimioterápico. Pueden sintetizarse diversos compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos basándose en diversas estructuras de núcleo. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para el cribado, tales como extractos vegetales o animales, y similares.

La “transducción de señales” es un proceso durante el cual se transmiten señales estimuladoras o inhibitoras se transmiten en y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una ruta de

transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas a la misma ruta de transducción de señales específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

Un “agente antineoplásico”, “agente antitumoral” o “agente quimioterápico” se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de un estado neoplásico. Una clase de agentes antineoplásicos comprende agentes quimioterápicos. “Quimioterapia” significa la administración de uno o más fármacos quimioterápicos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, incluyendo administración intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o por inhalación o en forma de un supositorio.

El término “proliferación celular” se refiere a un fenómeno mediante el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término también abarca el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (por ejemplo, aumentado de tamaño) de manera uniforme con una señal proliferativa.

El término “inhibición selectiva” o “inhibir selectivamente” se refiere a un agente biológicamente activo que se refiere a la capacidad del agente de reducir preferentemente la actividad de señalización de la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, por medio de una interacción directa o indirecta con la diana.

“Sujeto” se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en aplicaciones veterinarias como terapéuticas humanas. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero y, en algunas realizaciones, el sujeto es humano.

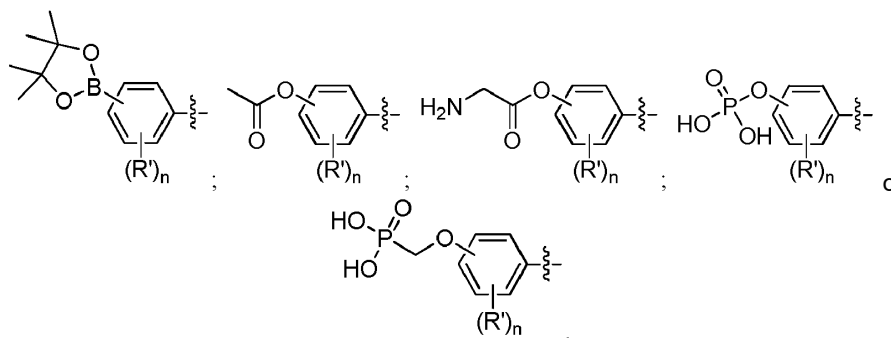
“Mamífero” incluye humanos y tanto animales domésticos como animales de experimentación y mascotas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado bovino, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos tales como animales salvajes y similares.

“Radioterapia” significa exponer un sujeto, usando composiciones y métodos de rutina conocidos por el médico, a emisores de radiación tales como radionúclidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionúclidos de actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia de energía lineal (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP), o radiación de alta energía, incluyendo, sin limitación, rayos X, rayos gamma y neutrones.

Un “agente antineoplásico”, “agente antitumoral” o “agente quimioterápico” se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de un estado neoplásico. Una clase de agentes antineoplásicos comprende agentes quimioterápicos. “Quimioterapia” significa la administración de uno o más fármacos quimioterápicos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, incluyendo administración intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o por inhalación o en forma de un supositorio.

“Profármaco” pretende indicar un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento (por ejemplo, compuesto de estructura (I)). Por 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 de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam). Se proporciona una descripción de profármacos en Higuchi, T., *et al.*, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carrier in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987. El término “profármaco” también pretende incluir cualquier portador unido de manera covalente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describe en el presente documento, se preparan normalmente modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal modo que las modificaciones se escinden, o bien en manipulación de rutina o bien *in vivo*, para dar el compuesto activo original. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, 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 hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo y similares.

En algunas realizaciones, los profármacos incluyen compuestos de estructura (I) que tienen un sustituyente fosfato, fosfoalcoxilo, éster o éster borónico. Sin limitarse a la teoría, se cree que tales sustituyentes se convierten en un grupo hidroxilo en condiciones fisiológicas. Por consiguiente, algunas realizaciones incluyen cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento, en los que un grupo hidroxilo se ha reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxilo, éster o éster borónico, por ejemplo, un grupo fosfato o fosfoalcoxilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un grupo hidroxilo en el resto R¹ se reemplaza por un grupo fosfato, fosfoalcoxilo, éster o éster borónico, por ejemplo, un grupo fosfato o fosfato de alcoxilo. Los profármacos a modo de ejemplo de determinadas realizaciones incluyen, por tanto, compuestos que tienen uno de los siguientes restos R¹:



5 en los que cada R' es independientemente H o un sustituyente opcional, y n es 1, 2, 3 ó 4.

El término "*in vivo*" se refiere a un acontecimiento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

10 Algunas realizaciones de la invención divulgadas en el presente documento también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 que se marcan de manera isotópica al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o

15 medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Determinados compuestos marcados de manera isotópica de estructura (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un radioisótopo, son útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los radioisótopos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos.

20 La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto se prefieren en algunas circunstancias.

25 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados de manera isotópica de estructura (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en las preparaciones y los ejemplos, tal como se exponen a continuación, usando un reactivo marcado de manera isotópica apropiado en

30 lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Determinadas realizaciones también pretenden abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos divulgados. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por

35 consiguiente, algunas realizaciones incluyen compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican normalmente administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono o a un humano, permitiendo un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo, y aislando sus productos de conversión a partir de orina, sangre u otras muestras biológicas.

40

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

45

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, en cuyo caso el solvato es un hidrato. Alternativamente, en otras realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. Por tanto, los

50 compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. En algunos aspectos, el compuesto de la invención es un auténtico solvato, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención simplemente conserva agua accidental o es una mezcla de agua más alguno de disolvente accidental.

55 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento de circunstancias descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho acontecimiento o circunstancia y

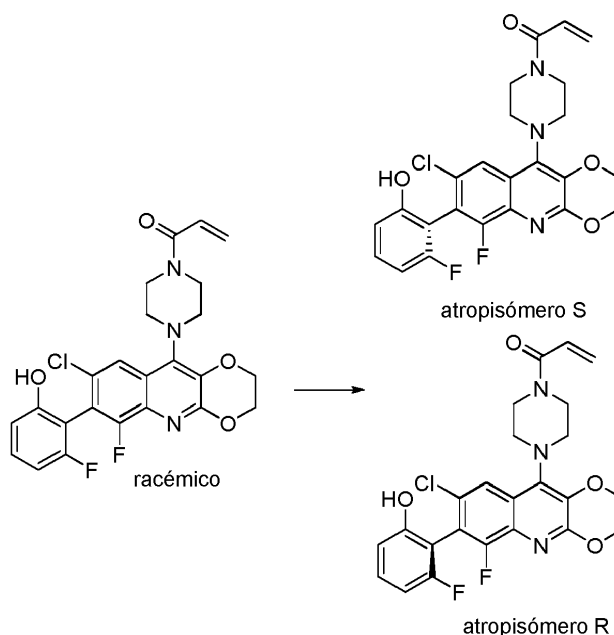
casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no, y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituido como radicales arilo sin sustitución.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, humanos. Un medio de este tipo incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

"Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en cuanto a estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*), o como (*D*) o (*L*) para los aminoácidos. Las realizaciones incluyen, por tanto, todos de tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), isómeros (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*), usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. Asimismo, también se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen todas las formas de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un compuesto de la invención. También se incluyen los atropisómeros, que son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida en torno a un enlace sencillo, en los que las diferencias de energía debidas a tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera frente a la rotación que es suficientemente alta para permitir el aislamiento de conformeros individuales. Como ejemplo, determinados compuestos de la invención pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificarse o enriquecerse para determinar la presencia de un atropisómero. Los atropisómeros de la presente invención se aíslan y/o purifican usando técnicas conocidas en la técnica, tales como cromatografía quiral. Los ejemplos no limitativos de compuestos que existen como atropisómeros incluyen el siguiente compuesto:



Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

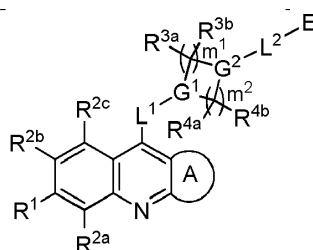
Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. Por tanto, algunas realizaciones incluyen tautómeros de los compuestos divulgados.

El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., usando el programa de software ACD/Name versión 9.07 y/o el programa de nomenclatura de software ChemDraw Ultra versión 11.0.1 (CambridgeSoft). Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra normalmente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende un esqueleto de etilo con un sustituyente ciclopropilo. Excepto tal como se describe a continuación, están identificados todos los enlaces en los diagramas de estructura química en el presente documento, excepto para todos los enlaces en algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Compuestos

En un aspecto, la invención proporciona compuestos que son capaces de unirse selectivamente a y/o modular una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C. Los compuestos pueden modular la proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C mediante reacción con un aminoácido. Sin desear limitarse a la teoría, los presentes solicitantes creen que, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención reaccionan selectivamente con las proteínas KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C formando un enlace covalente con la cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C. Al unirse a la cistina 12, los compuestos de la invención pueden bloquear switch II de la proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C en una fase inactiva. Esta fase inactiva puede ser distinta de las observadas para KRAS, HRAS o NRAS unidas a GTP y GDP. Algunos compuestos de la invención también pueden ser capaces de alterar la conformación de switch I. Algunos compuestos de la invención pueden favorecer la unión de KRAS, HRAS o NRAS unida a GDP en lugar de a GTP y por tanto, secuestrar KRAS, HRAS o NRAS en un estado de GDP con KRAS, HRAS o NRAS inactivo. Debido a que la unión de efectores a KRAS, HRAS o NRAS es muy selectiva a la conformación de switch I y II, la unión irreversible de estos compuestos puede alterar la señalización aguas debajo de KRAS, HRAS o NRAS.

Tal como se indicó anteriormente, en una realización de la presente divulgación, se proporcionan los compuestos que tienen actividad como moduladores de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C, los compuestos tienen la siguiente estructura (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o profármaco del mismo, en la que:

A es un anillo carbocíclico, heterocíclico o de heteroarilo;

G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁵;

L² es un enlace o alquileo;

R¹ es arilo o heteroarilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilo, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo,

alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

m^1 y m^2 son cada uno independientemente 1, 2 ó 3; y

E es un resto electrófilo capaz de formar un enlace covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C.

En otras realizaciones de compuestos de estructura (I):

A es un anillo carbocíclico, heterocíclico o de heteroarilo;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente N o CH;

L^1 es un enlace o NR^5 ;

L^2 es un enlace o alquileo;

R^1 es arilo o heteroarilo;

R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

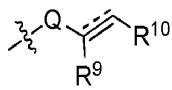
R^5 es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

m^1 y m^2 son cada uno independientemente 1, 2 ó 3; y

E es un resto electrófilo capaz de formar un enlace covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C.

La estructura de E no está particularmente limitada siempre que sea capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo, tal como el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C. Por consiguiente, se prefieren restos que sean capaces de reaccionar con (por ejemplo, mediante la formación de un enlace covalente) un nucleófilo. En determinadas realizaciones, E es capaz de reaccionar de una manera de adición de conjugado (por ejemplo, adición de 1,4-conjugado) con un nucleófilo apropiadamente reactivo. En algunas realizaciones, E comprende enlaces pi conjugados de manera que la deslocalización de electrones da como resultado al menos un átomo (por ejemplo, un átomo de carbono) que tiene una carga positiva, carga positiva parcial o un enlace polarizado. En otras realizaciones, E comprende uno o más enlaces en los que la electronegatividad de los dos átomos que forman los enlaces es suficientemente diferente de modo que reside una carga positiva parcial (por ejemplo, mediante polarización del enlace) en uno de los átomos, por ejemplo, en un átomo de carbono. Los restos E que comprenden enlaces carbono-halógeno, enlaces carbono-oxígeno o enlaces de carbono con diversos grupos salientes conocidos en la técnica son ejemplos de tales restos E.

En determinadas realizaciones de lo anterior, E tiene la siguiente estructura:



en la que:

\equiv representa un doble o triple enlace;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6 , hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo;

$R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 ; y

cuando \equiv es un doble enlace, entonces R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o de heteroarilo;

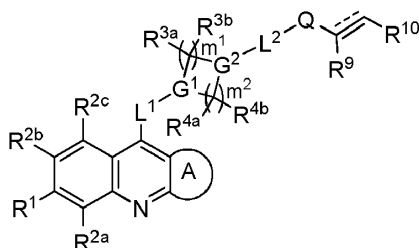
cuando \equiv es un triple enlace, entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquilo C_1-C_6 , aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

En determinadas realizaciones, cuando \equiv es un doble enlace, entonces R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, ciano, alquilo C_1-C_6 , aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo, o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En algunas de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$.

En algunas otras de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=NR^{8'})-$, en el que $R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, $R^{8'}$ es H. En otras realizaciones, $R^{8'}$ es $-CN$. En otras realizaciones, $R^{8'}$ es $-OH$.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura (I'a):



(I'a)

en la que:

\equiv representa un doble o triple enlace;

Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

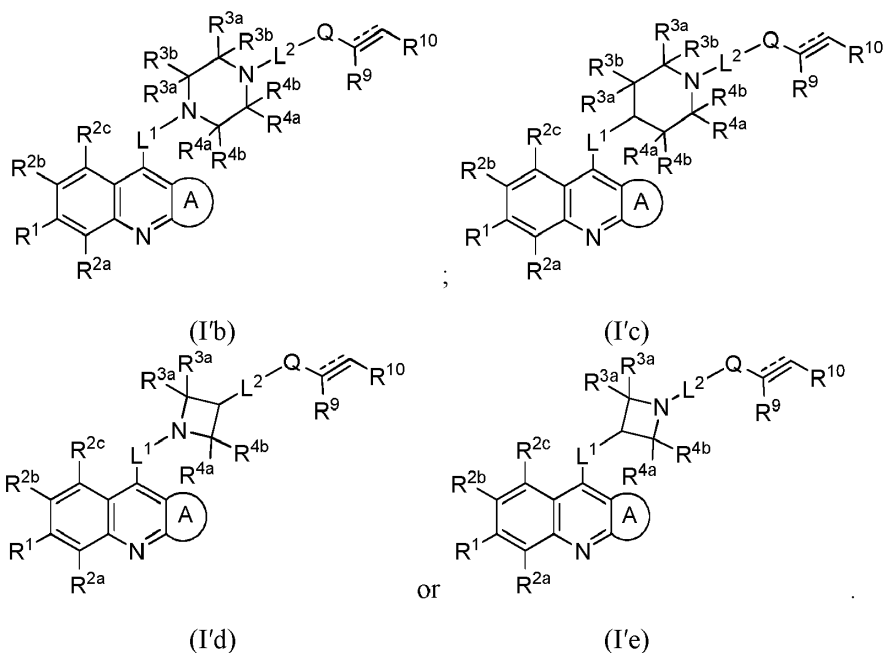
R^8 es H, alquilo C_1-C_6 , hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo;

$R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 ;

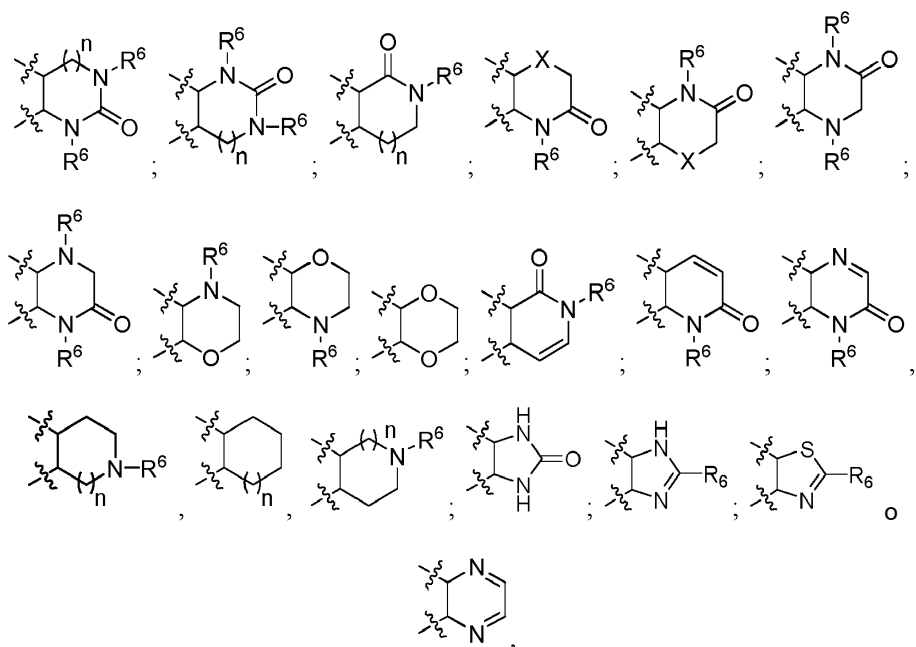
cuando \equiv es un doble enlace, entonces R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o de heteroarilo; y

cuando \equiv es un triple enlace, entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquilo C_1-C_6 , aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

En otras realizaciones, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e):



En algunas de las realizaciones anteriores, A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5, 6 ó 7 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo heterocíclico de 5 miembros. En otras realizaciones, A es un anillo de heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo heterocíclico de 6 miembros. En otras realizaciones, A es un anillo de heteroarilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo heterocíclico de 7 miembros. En otras realizaciones, A es un anillo de heteroarilo de 7 miembros. En algunas realizaciones, A tiene una de las siguientes estructuras:



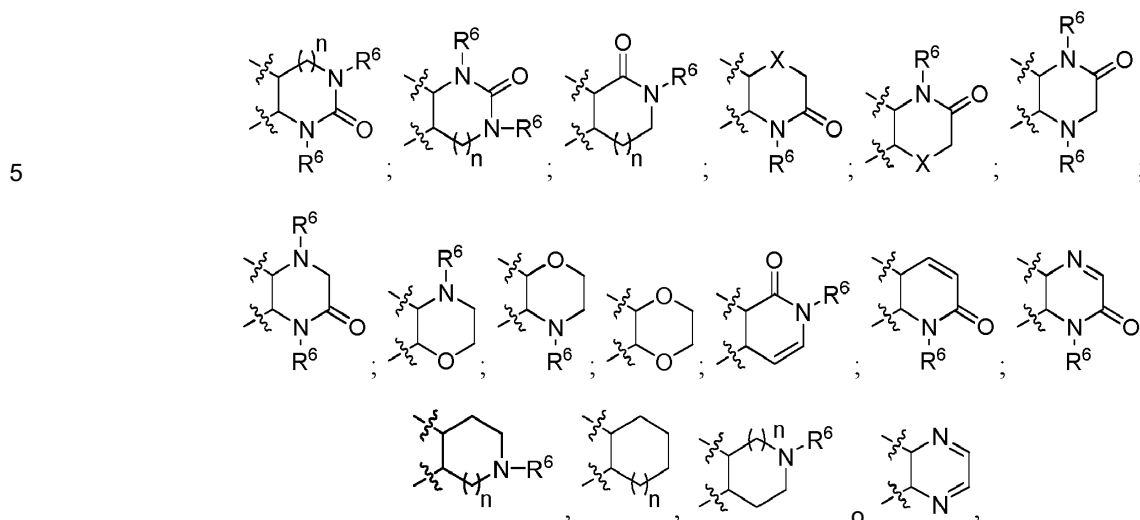
en las que:

R^6 es, en cada aparición, independientemente H, halo, amino, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonialquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

X es O o CH_2 ; y

n es 0, 1 ó 2.

Por ejemplo, en algunas realizaciones diferentes, A tiene una de las siguientes estructuras:



en las que:

R⁶ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

X es O o CH₂; y

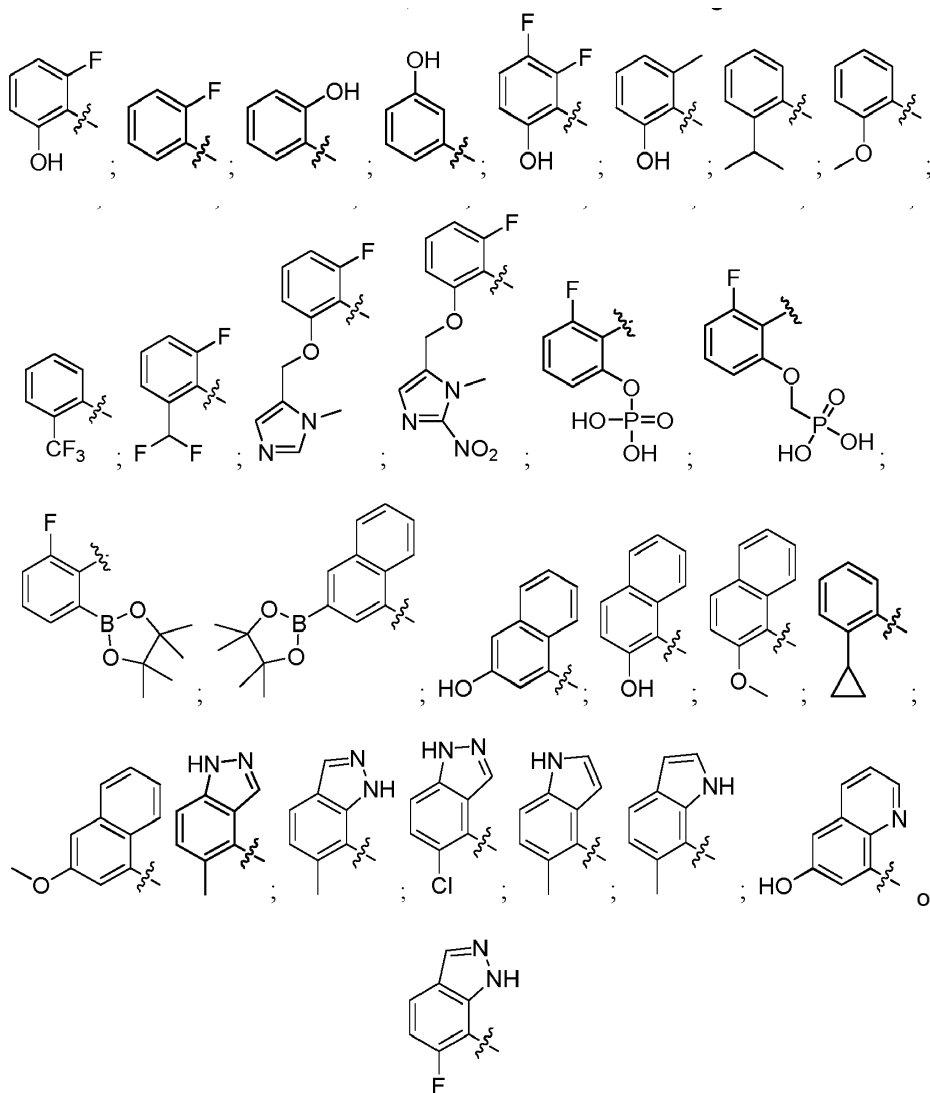
n es 0, 1 ó 2.

Sin desear limitarse a la teoría, los solicitantes creen que la correcta selección del sustituyente R¹ puede desempeñar una parte en la actividad inhibidora de los compuestos (por ejemplo, contra G12C de KRAS, HRAS o NRAS con G12C). En algunas realizaciones, R¹ es arilo o heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo o heterociclilo alifático), cada de uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de la interacción reversible con la proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C. En algunas realizaciones R¹ tiene alta afinidad hacia KRAS, HRAS o NRAS y es altamente específico hacia KRAS, HRAS o NRAS con G12C. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de la interacción hidrófoba con G12C de KRAS, HRAS o NRAS. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de formar enlaces de hidrógeno con diversos residuos de la proteína KRAS, HRAS o NRAS con G12C.

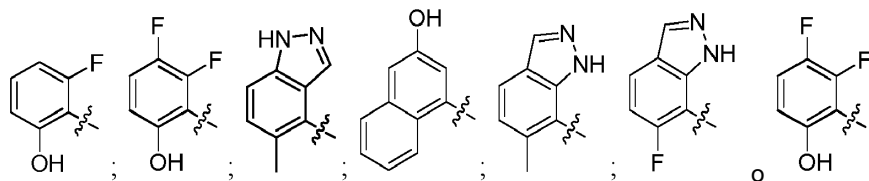
En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es arilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es fenilo y, en otras realizaciones, R¹ es naftilo. R¹ está sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones específicas, R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes. En diversas realizaciones, R¹ está sustituido con halo, aminohidroxilo, alquilo C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilaminilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo, ácido borónico, -OC(=O)R, fosfato, fosfoalcoxilo o alquilcarboniloxilo C₁-C₆, o combinaciones de los mismos, en el que R es alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ está sustituido con halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o alquilcarboniloxilo C₁-C₆, o combinaciones de los mismos. En todavía otras realizaciones, R¹ está sustituido con fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo o metoxilo, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones adicionales, R¹ está sustituido con fluoro o hidroxilo, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones diferentes de los compuestos anteriores, R¹ es heteroarilo, por ejemplo, un heteroarilo que comprende nitrógeno. En otras realizaciones, R¹ es indazolilo, indolilo, benzoimidazol, benzotriazol o quinolinilo, por ejemplo, indazolilo o quinolinilo. En más realizaciones, R¹ es heteroarilo que está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R¹ está sustituido con hidroxilo, halo o alquilo C₁-C₆, o combinaciones de los mismos, por ejemplo, hidroxilo o alquilo C₁-C₆, o ambos.

En determinadas realizaciones R¹ tiene una de las siguientes estructuras:

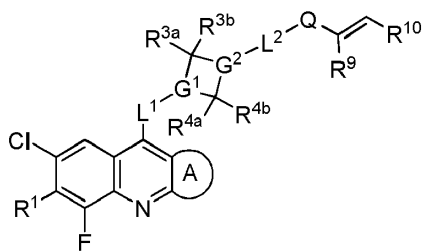


En algunas realizaciones más específicas, R^1 tiene una de las siguientes estructuras:



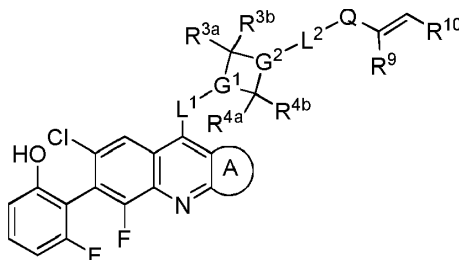
En algunas realizaciones, R^{2a} , R^{2b} y/o R^{2c} son CF₃. En algunas de las realizaciones anteriores, R^{2c} es H. En algunas realizaciones, R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente halo, haloalquilo, alquilo o alcoxilo. En otra de cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{2a} y R^{2b} son cada uno halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{2a} es fluoro y, en otras realizaciones, R^{2b} es cloro. En otras realizaciones, R^{2a} es fluoro, cloro o metoxilo. En realizaciones diferentes, R^{2b} es cloro, fluoro o CF₃.

En algunas realizaciones más específicas, los compuestos tienen la siguiente estructura (I'f):



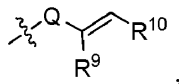
(I'f)

Por ejemplo, en incluso realizaciones diferentes adicionales, los compuestos tienen la siguiente estructura (I'g):



(I'g)

En aún más de cualquiera de las realizaciones anteriores, E tiene la siguiente estructura:



en la que:

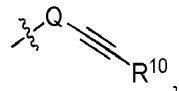
Q es $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6 o hidroxilalquilo;

$R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 ; y

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o de heteroarilo.

En todavía otra de cualquiera de las realizaciones anteriores, E tiene la siguiente estructura:



en la que:

Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6 o hidroxilalquilo; y

R^{10} es H, alquilo C_1-C_6 , aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo.

El resto Q se selecciona normalmente para optimizar la reactividad (es decir, electrofilicidad) de E. En algunas de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$. En determinadas de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=O)-$. En otras realizaciones, Q es $-S(=O)_2-$. En todavía más realizaciones, Q es $-NR^8C(=O)-$. En todavía más realizaciones diferentes, Q es $-NR^8S(=O)_2-$.

En algunas otras de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=NR^{8'})-$, en el que $R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, $R^{8'}$ es H. En otras realizaciones, $R^{8'}$ es $-CN$. En otras realizaciones, $R^{8'}$ es $-OH$.

En algunas de las realizaciones anteriores, R^8 es H. En otras de estas realizaciones, R^8 es hidroxilalquilo, por ejemplo, en algunas realizaciones, el hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.

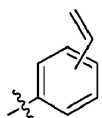
En algunas de una cualquiera de las realizaciones anteriores, al menos uno de R^9 o R^{10} es H. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cada uno de R^9 y R^{10} son H.

En otras de las realizaciones anteriores, R^{10} es alquilaminilalquilo. En algunas de estas realizaciones, R^{10} tiene la siguiente estructura:

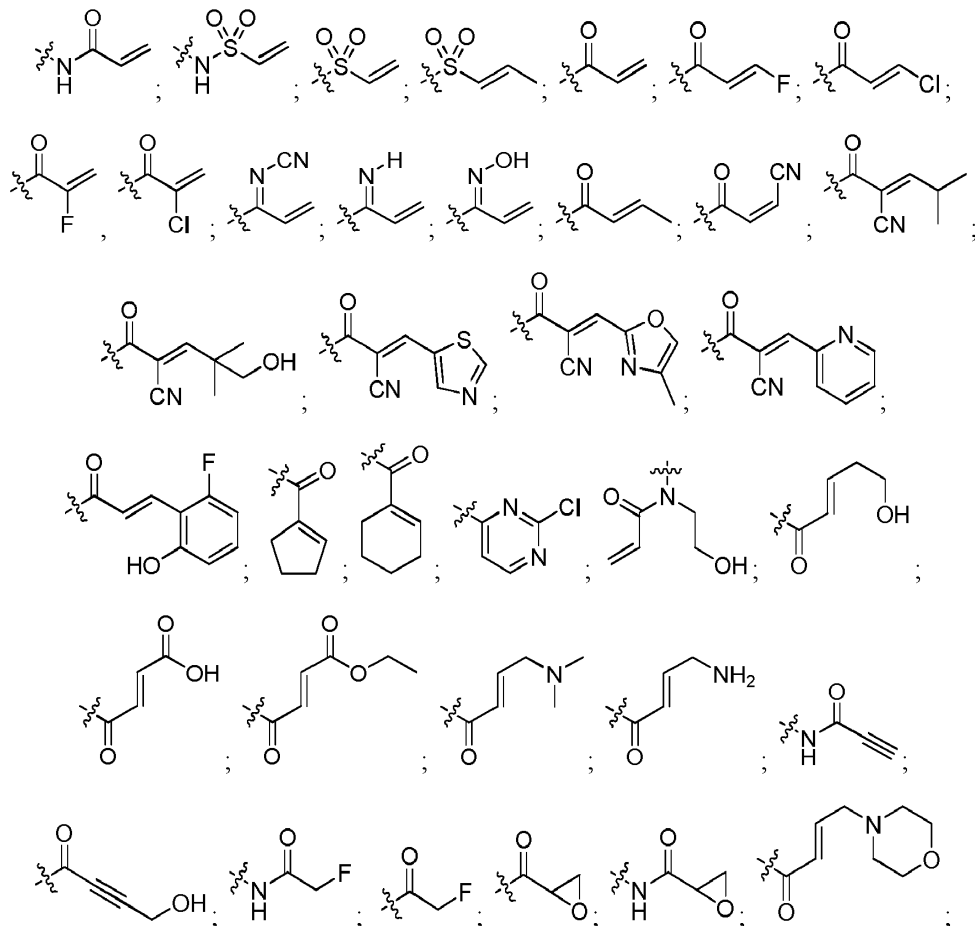


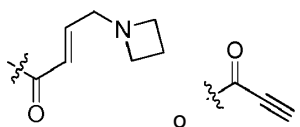
En otras realizaciones, R^{10} es hidroxilalquilo, tal como 2-hidroxilalquilo.

En algunas otras realizaciones diferentes de las realizaciones anteriores, R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico. Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo. En otras realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno o ciclohexeno. En otras realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo de fenilo, por ejemplo, un anillo de fenilo que tiene la siguiente estructura:

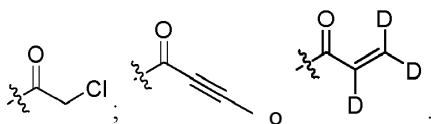


En alguna de cualquiera de las realizaciones anteriores, E es un electrófilo capaz de unirse con una proteína KRAS, HRAS o NRAS que comprende la mutación G12C. En algunas realizaciones, el electrófilo E es capaz de formar un enlace covalente irreversible con una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C. En algunos casos, el electrófilo E puede unirse con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C. En diversas realizaciones de cualquiera de lo anterior, E tiene una de las siguientes estructuras:



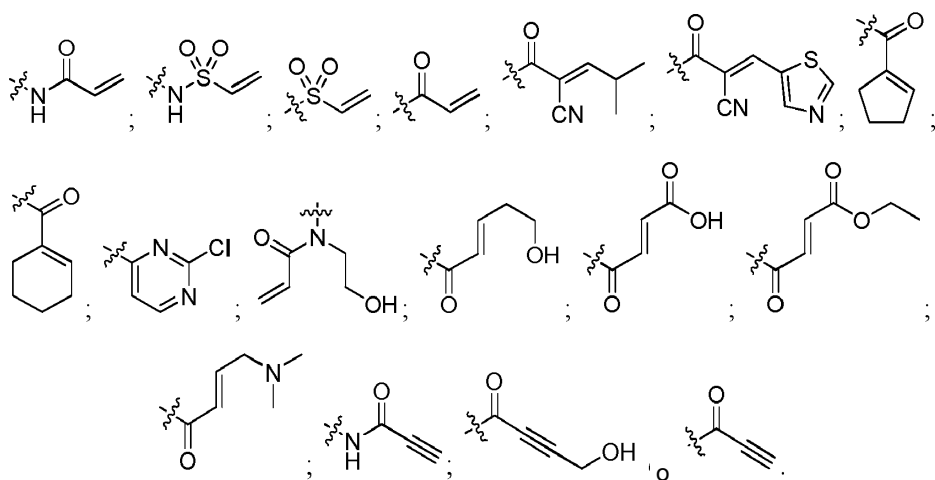


En algunas realizaciones, E tiene una de las siguientes estructuras:



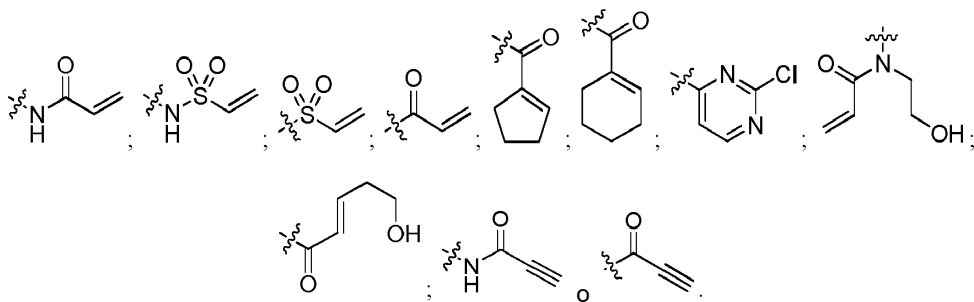
5

En otras realizaciones de cualquiera de lo anterior, E tiene una de las siguientes estructuras:



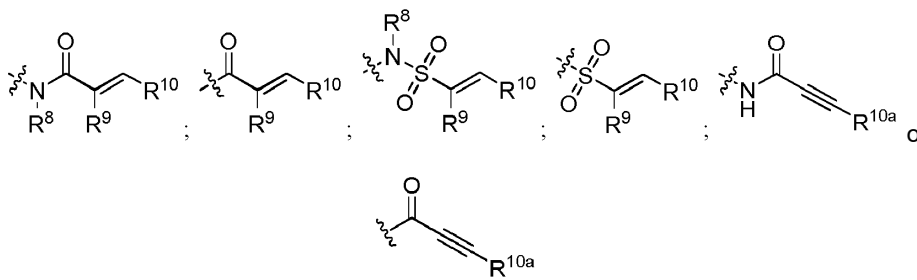
10

15 En realizaciones diferentes, E tiene una de las siguientes estructuras:



20

En algunos casos, E tiene una de las siguientes estructuras:



25

en las que:

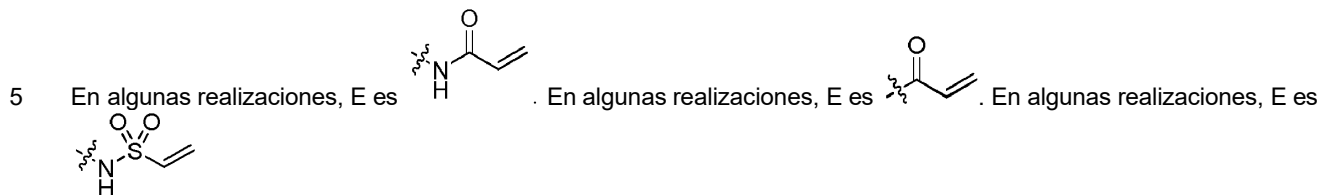
R⁸ es H o alquilo C₁-C₆;

30

R⁹ es H, ciano o alquilo C₁-C₆, o R⁹ se une con R¹⁰ para formar un carbociclo;

R^{10} es H o alquilo C_1-C_6 , o R^{10} se une con R^9 para formar un carbociclo; y

R^{10a} es H o alquilo C_1-C_6 .



En alguna de cualquiera de las realizaciones anteriores, L^1 es un enlace. En otras realizaciones, L^1 es NR^5 . Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6 . En otras realizaciones, L^1 es NH.

L^2 puede seleccionarse para proporcionar espaciado y/u orientación adecuados para que el grupo E forme un enlace con la proteína KRAS, HRAS o NRAS. En algunas de las realizaciones anteriores, L^2 es un enlace. En otras de las realizaciones anteriores, L^2 es alquileno. En algunas realizaciones, el alquileno está sustituido. En otras realizaciones, el alquileno no está sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, L^2 es CH_2 o CH_2CH_2 .

En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo, y R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

En otras de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, hidroxilalquilo, ciano o aminilcarbonilo, y R^{3b} y R^{4b} son H.

En determinadas otras realizaciones, R^{3a} y R^{4a} son H, y R^{3b} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, al menos uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} es H. En algunas realizaciones, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son H.

En otras de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada aparición, independientemente H o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, al menos uno de R^{3a} , R^{4a} , R^{3b} y R^{4b} es independientemente alquilo C_1-C_6 , tal como metilo. En algunas realizaciones, una aparición de R^{3a} es alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y cada R^{3a} restante y cada R^{4a} es H. En algunas otras realizaciones, dos apariciones de R^{3a} son alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y cada R^{3a} restante y cada R^{4a} es H. En algunas otras realizaciones, una aparición de R^{3a} y una aparición de R^{4a} es independientemente alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y cada R^{3a} y R^{4a} restantes son cada uno H.

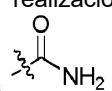
En algunas realizaciones, R^{3a} es -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son H.

En otras realizaciones, R^{4a} es -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo, y R^{3a} , R^{3b} y R^{4b} son H.

En otras realizaciones, R^{3a} es H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

En todavía más realizaciones, R^{4a} es H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En otras realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico. En otras realizaciones, R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En todavía otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el aminilcarbonilo es . En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es ciano. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es -OH. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es hidroxilalquilo, por ejemplo, hidroxilmetilo.

En algunas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriores, R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente de H y halo, por ejemplo, en algunas realizaciones adicionales, R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente de halo, tal como cloro y fluoro, y R^{2c} es H. En algunas

realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo, R^{2a} es cloro, R^{2b} es fluoro y R^{2c} es H. En otras realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo, uno de R^{2a} o R^{2b} es halo, tal como cloro o fluoro, y el otro de R^{2a} o R^{2b} es H.

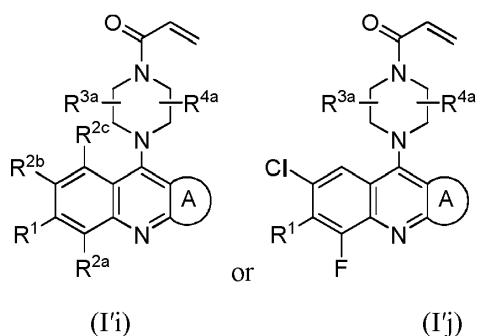
En algunas realizaciones de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, haloalquilo C_1-C_6 es CF_3 (por ejemplo, cuando uno o más de R^{2a} , R^{2b} o R^{2c} es haloalquilo C_1-C_6).

En algunas realizaciones, m^1 es 1. En otras realizaciones, m^1 es 2. En todavía más realizaciones, m^1 es 3. En realizaciones diferentes, m^2 es 1. En algunas otras realizaciones, m^2 es 2. En todavía aún más realizaciones, m^2 es 3.

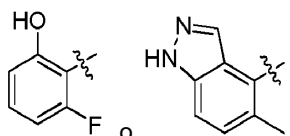
En algunas otras realizaciones particulares de cualquiera de los compuestos anteriores, m^1 es 1 y m^2 es 1. En otras realizaciones, m^1 es 1 y m^2 es 2. En todavía otras realizaciones, m^1 es 2 y m^2 es 2. En más realizaciones, m^1 es 1 y m^2 es 3.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, G^1 y G^2 se seleccionan cada uno independientemente de N y CH. En algunas realizaciones, al menos uno de G^1 o G^2 es N. En algunas realizaciones, cada uno de G^1 y G^2 son N. En algunas realizaciones, cada uno de G^1 y G^2 son N y m^1 y m^2 son cada uno 2. En algunas otras realizaciones, al menos uno de G^1 o G^2 es CH. En otras realizaciones, cada uno de G^1 y G^2 son CH.

Por ejemplo, en otras realizaciones, los compuestos tienen una de las siguientes estructuras (I'i) o (I'j):



en las que A, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} y R^{4a} son tal como se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores. En algunas realizaciones más específicas de los compuestos (I'i) o (I'j), R^1 tiene una de las siguientes estructuras:



En otras realizaciones específicas de los compuestos (I'i) o (I'j), R^{3a} y R^{4a} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 , tal como metilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{3a} y R^{4a} son cada uno H. En otras realizaciones, R^{3a} es H y R^{4a} es alquilo C_1-C_6 , tal como metilo. En realizaciones diferentes, R^{3a} y R^{4a} son cada uno alquilo C_1-C_6 , tal como metilo.

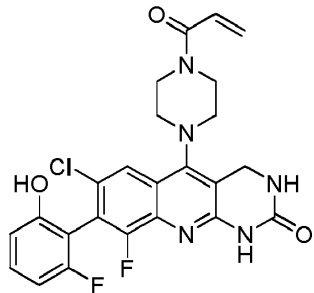
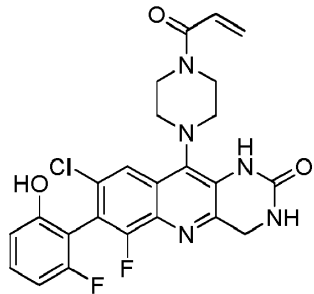
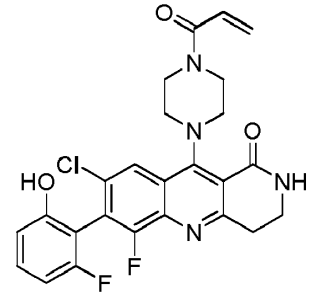
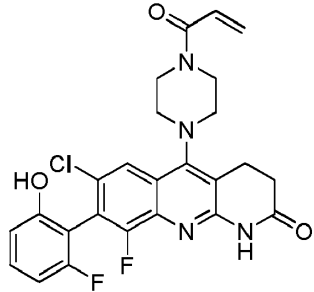
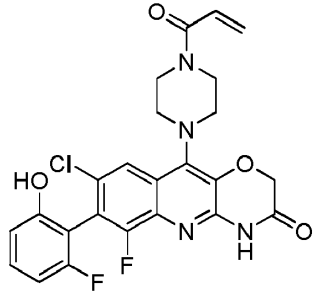
Algunas realizaciones de los compuestos incluyen más de un estereoisómero. Otras realizaciones se refieren a un único estereoisómero. En algunas realizaciones, los compuestos son racémicos (por ejemplo, mezcla de atropisómeros), mientras que en otras realizaciones, los compuestos son sustancialmente un único isómero, por ejemplo, un atropisómero sustancialmente purificado.

En diversas realizaciones diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la tabla 1 a continuación. A continuación se describen métodos generales mediante los que pueden prepararse los compuestos.

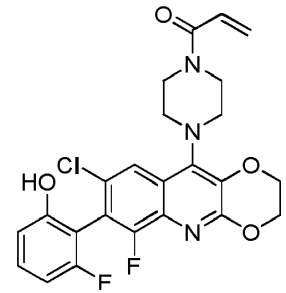
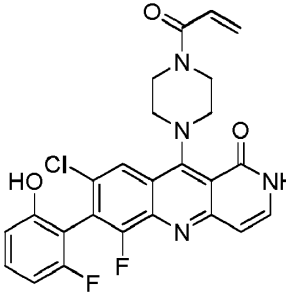
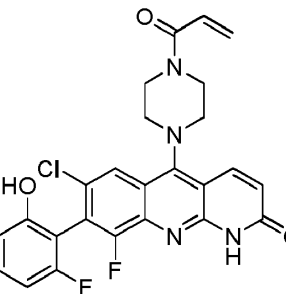
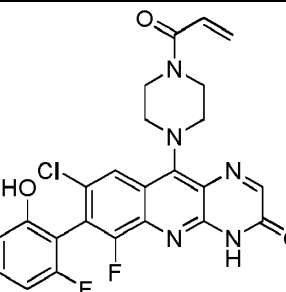
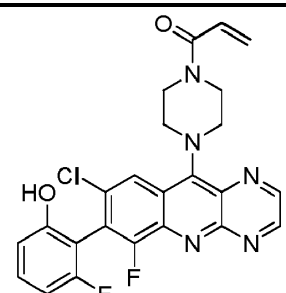
Tabla 1

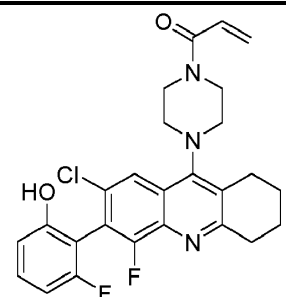
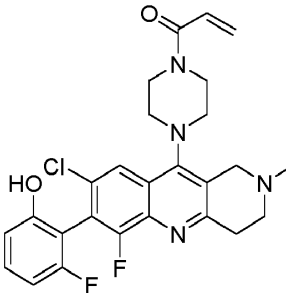
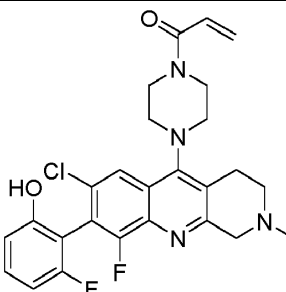
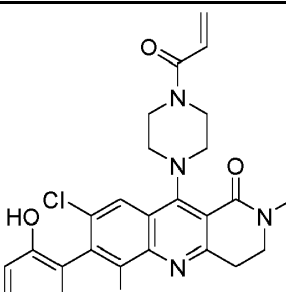
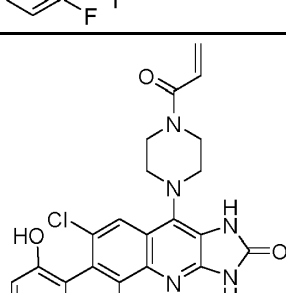
Compuestos representativos

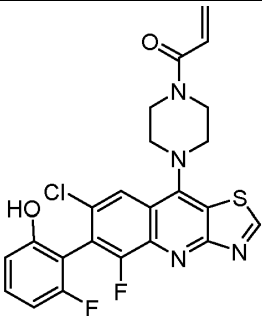
N.º	Estructura	Nombre
-----	------------	--------

1		5-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-3,4-dihidropirimido[4,5-b]quinolin-2(1H)-ona
2		10-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-3,4-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-2(1H)-ona
3		10-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona
4		5-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-3,4-dihidrobenzo[b][1,8]naftiridin-2(1H)-ona
5		10-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2H-[1,4]oxazino[3,2-b]quinolin-3(4H)-ona

6		10-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]quinolin-2(1H)-ona
7		10-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1H-[1,4]oxazino[2,3-b]quinolin-2(3H)-ona
8		10-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-3,4-dihidrobenczo[b][1,5]naftiridin-2(1H)-ona
9		1-(4-(8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,3-dihidro-1H-[1,4]oxazino[2,3-b]quinolin-10-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
10		1-(4-(8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[3,2-b]quinolin-10-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

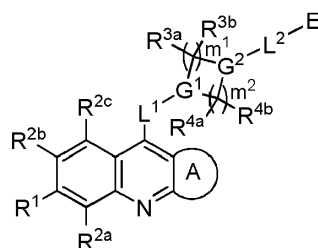
11		1-(4-(8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]quinolin-10-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
12		10-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)benzo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona
13		5-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-hidroxifenil)benzo[b][1,8]naftiridin-2(1H)-ona
14		10-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirazino[2,3-b]quinolin-3(4H)-ona
15		1-(4-(8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirazino[2,3-b]quinolin-10-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

16		1-(4-(7-cloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
17		1-(4-(8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridin-10-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
18		1-(4-(7-cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,7]naftiridin-5-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
19		10-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona
20		9-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-cloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]quinolin-2(3H)-ona

21		1-(4-(7-cloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)thiazolo[4,5-b]quinolin-9-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
----	---	---

Se entiende que, en la presente descripción, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas sólo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

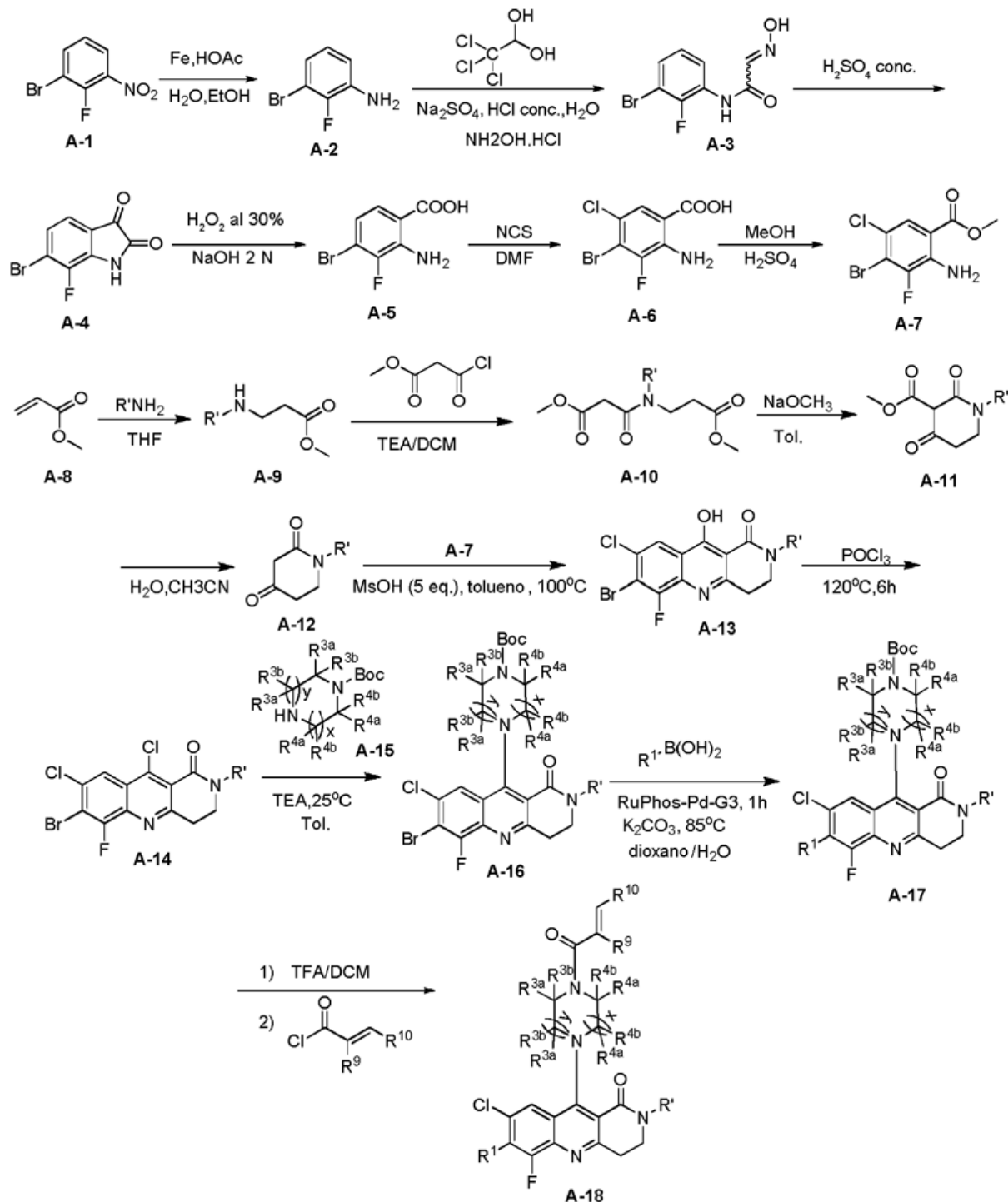
- 5 Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de ácido o base libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con el ácido o la base inorgánicos u orgánicos apropiados mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse en su forma de ácido o base libre mediante técnicas convencionales.
- 10 En la técnica se conocen métodos para elaborar compuestos de estructura (I):



(I)

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o profármaco del mismo, en la que R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , A, G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 y E son tal como se definen en el presente documento. Se entiende que un experto en la técnica puede ser capaz de elaborar estos compuestos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante combinaciones de procedimientos conocidos o modificación de los mismos. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica
- 20 (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse tal como se describe en esta invención.

Esquema de reacción general 1

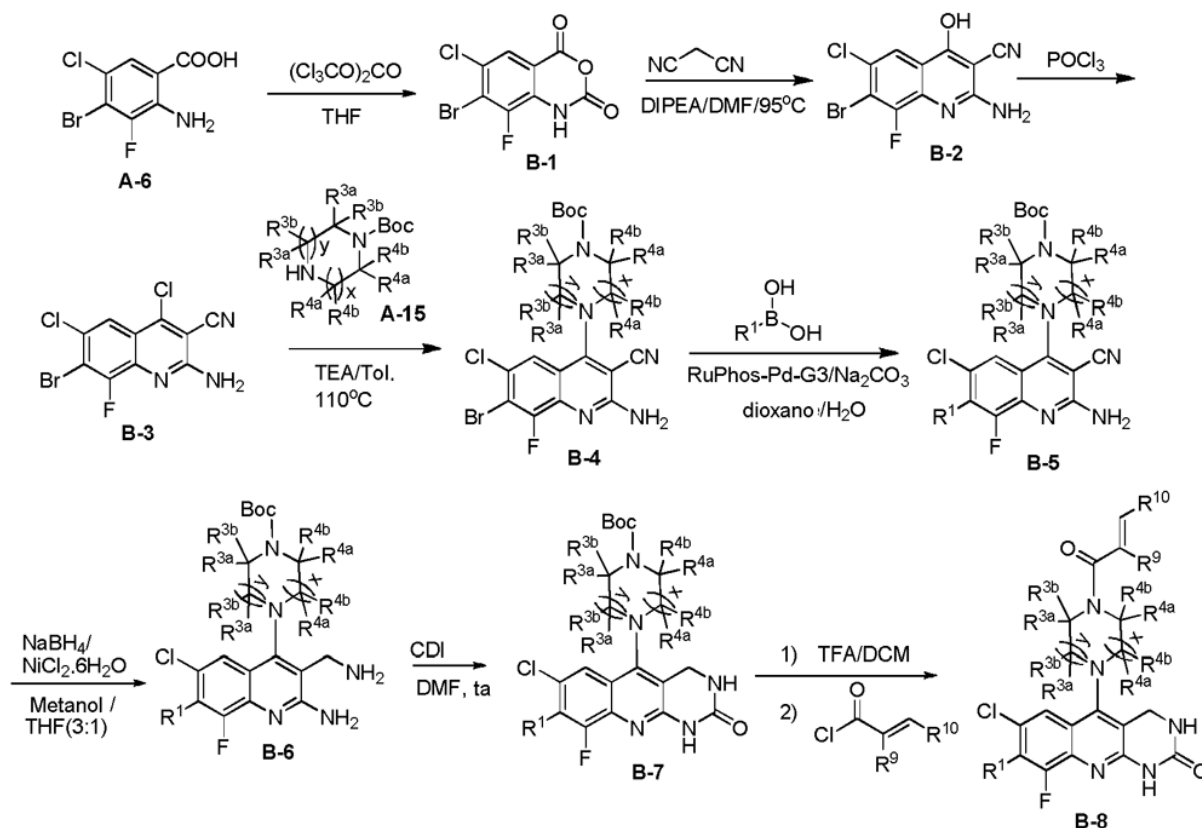


Pueden prepararse realizaciones del compuesto de estructura (I) (por ejemplo, compuesto A-18) según el esquema de reacción general 1 ("método A"), en el que R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹ y R¹⁰ son tal como se definen en el presente documento, x e y son cada uno independientemente 0, 1 ó 2 y R' es alquilo. En referencia al esquema de reacción general 1, los compuestos de estructura A-1 se adquieren de fuentes comerciales y se reducen en condiciones apropiadas para formar anilina A-2. Luego se trata A-2 con 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol y sulfato de sodio para proporcionar A-3, que se cicla posteriormente mediante tratamiento con ácido sulfúrico concentrado. La oxidación de apertura de anillo de A-4 proporciona entonces A-5, que puede clorarse opcionalmente para proporcionar A-6 cuando se desea un sustituyente cloro en la posición R^{2b}. La esterificación de A-6 proporciona A-7, que se usa tal como se describe a continuación.

Por separado, A-8 se amina con una alquilamina apropiada para proporcionar A-9, que luego se acila para formar A-

10. La ciclación de A-10 mediante tratamiento con una base apropiada proporciona A-11, que se descarboxila posteriormente para proporcionar A-12. Luego se trata A-12 con A-7 en condiciones ácidas para proporcionar A-13. La cloración de A-13 proporciona A-14, que se hace reaccionar con una amina cíclica apropiada (A-15) para proporcionar A-16. El sustituyente R¹ deseado puede añadirse entonces mediante acoplamiento de Suzuki para proporcionar A-17. La retirada del grupo protector boc, seguido de reacción con un cloruro de acrilóilo apropiadamente sustituido proporciona el compuesto deseado A-18.

Esquema de reacción general 2



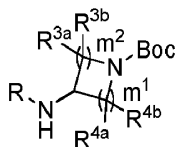
- 10 Pueden prepararse realizaciones del compuesto de estructura (I) (por ejemplo, compuesto B-8) según el esquema de reacción general 2 ("método B"), en el que R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹ y R¹⁰ son tal como se definen en el presente documento, y x e y son cada uno independientemente 0, 1 ó 2. En referencia al esquema de reacción general 2, se preparan compuestos de estructura A-6 tal como se describió anteriormente. El tratamiento de A-6 con un carbonato activado apropiado (por ejemplo, $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$) proporciona B-1, que tras el tratamiento con malononitrilo proporciona quinolona B-2. La cloración de B-2 proporciona B-3, y el resto heterocíclico se instala entonces mediante tratamiento con un heterociclo apropiado (por ejemplo, A-15). El sustituyente R¹ deseado puede añadirse entonces por medio de acoplamiento de Suzuki para proporcionar B-5. El núcleo tricíclico deseado se proporciona entonces mediante reducción del grupo nitrilo de B-5 para proporcionar B-6. B-6 se cicliza con un reactivo de carbodiimida para proporcionar B-7. La retirada del grupo protector boc, seguido de reacción con un cloruro de acrilóilo apropiadamente sustituido proporciona el compuesto deseado B-8.

Se proporcionan métodos de síntesis adicionales en los ejemplos. Resultará evidente para un experto habitual en la técnica que todos los compuestos de estructura (I) pueden prepararse según uno o más de los métodos descritos en el presente documento o de otro modo conocidos en la técnica. También resultará evidente que en algunos casos será necesario usar un material de partida sustituido de manera diferente y/o grupos protectores para llegar al compuesto deseado cuando se siguen los procedimientos generales descritos en el presente documento. También pueden añadirse diversos sustituyentes en diversos puntos en el esquema de síntesis para preparar el compuesto deseado.

Además, un experto en la técnica reconocerá que son posibles determinadas modificaciones a los esquemas anteriores y aquellas proporcionadas en los ejemplos para preparar realizaciones diferentes de los compuestos de estructura (I). Por ejemplo, para facilidad de ilustración, los esquemas de reacción generales anteriores representan la preparación de compuestos de estructura (I), en la que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son fluoro, cloro y H, respectivamente. Sin embargo, resultará evidente para un experto habitual en la técnica que pueden prepararse compuestos de estructura (I) sustituidos de manera diferente según los métodos generales proporcionados en el presente documento usando

materiales de partida sustituidos de manera y/o añadiendo el sustituyente deseado usando métodos conocidos en la técnica.

- 5 Un experto habitual en la técnica también reconocerá fácilmente que pueden prepararse compuestos en los que L¹ es NR⁵ sustituyendo el heterociclo ilustrado en los esquemas anteriores por un heterociclo que tiene la siguiente estructura:



- 10 en la que R es H, un grupo protector o alquilo C₁-C₆.

Los expertos en la técnica también apreciarán que, en los procedimientos para preparar los compuestos, puede ser necesario que los grupos funcionales de los compuestos intermedios estén protegidos por grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R'' (en el que R'' es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se añaden o retiran opcionalmente según técnicas convencionales, que conoce un experto en la técnica y tal como se describe en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª ed., Wiley. Tal como apreciaría un experto en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina de polímero, tal como una resina de Wang, una resina de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer la actividad farmacológica como tal, pueden administrarse a un mamífero y, después de eso, metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por tanto, tales derivados pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Composiciones farmacéuticas

Otras realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica comprende uno (o más) de los compuestos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración oral. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección. En todavía más realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto tal como se divulga en el presente documento y un agente terapéutico adicional (por ejemplo, agente antineoplásico). A continuación se describen ejemplos no limitativos de tales agentes terapéuticos.

Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, sólo a modo de ejemplo, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

En determinadas realizaciones, un compuesto tal como se describe en el presente documento se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el fármaco se administra en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. En tales realizaciones, los liposomas se dirigen a y se absorben selectivamente por el órgano. En aún otras realizaciones, el compuesto tal como se describe en el presente documento se proporciona en forma de formulación de liberación rápida, en forma de formulación de liberación prolongada o en forma de formulación de liberación intermedia. En aún otras realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento se administra por vía tópica.

Los compuestos según la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, dosificaciones de desde 0,01 hasta 1000 mg, desde 0,5 hasta 100 mg, desde 1 hasta 50 mg al día y desde 5 hasta 40 mg al día son ejemplos de dosificaciones que se usan en algunas realizaciones. Una dosificación a modo de ejemplo es de 10 a 30 mg al día. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que va a tratarse, el peso corporal del sujeto que va a tratarse y la preferencia y experiencia del médico responsable.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una única dosis. Normalmente, dicha administración será mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, para introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se usan otras vías según corresponda. También puede usarse una dosis única de un compuesto de la invención para el tratamiento de un estado agudo.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en múltiples dosis. En algunas realizaciones, la dosificación es aproximadamente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de seis veces al día. En otras realizaciones, la dosificación es de aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto de la invención y otro agente se administran juntos de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En aún otra realización, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y mantiene tanto tiempo como sea necesario.

La administración de los compuestos de la invención puede continuar tanto tiempo como sea necesario. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 ó 28 días. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 día. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra de manera prolongada de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran en dosificaciones. Se sabe en la técnica que, debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética del compuesto, es necesaria la individualización de la pauta posológica para una terapia óptima. La dosificación de un compuesto de la invención puede encontrarse mediante experimentación rutinaria a la luz de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquier técnica, portador y excipiente farmacéuticamente aceptable se usa según sea adecuado para formular las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima edición (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de estructura (I) y un(os) diluyente(s), excipiente(s) o portador(es) farmacéuticamente aceptable(s). En determinadas realizaciones, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que los compuestos de estructura (I) se mezclan con otros principios activos, como en la terapia de combinación. En el presente documento se abarcan todas las combinaciones de principios activos expuestas en la sección de terapias de combinación a continuación y a lo largo de esta divulgación. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de estructura (I).

Una composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de estructura (I) con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas realizaciones, practicando los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de estructura (I) proporcionados en el presente documento en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, un trastorno o estado médico que va a tratarse. En realizaciones específicas, el mamífero es un humano. En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos descritos en el presente documento se usan solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una realización, uno o más compuestos de estructura (I) se formulan en disoluciones acuosas. En realizaciones específicas, la disolución acuosa se selecciona de, sólo a modo de ejemplo, un tampón fisiológicamente compatible, tal como disolución de Hank, disolución de Ringer o tampón salino fisiológico. En otras realizaciones, uno o más compuestos de estructura (I) se formulan para administración transmucosa. En realizaciones específicas, las formulaciones transmucosas incluyen agentes penetrantes que son apropiados para la barrera que va a permearse. En todavía otras realizaciones en las que los compuestos descritos en el presente documento se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen disoluciones acuosas o no acuosas. En realizaciones específicas, tales disoluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para administración oral. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan combinando los compuestos activos (compuestos de estructura (I)) con, por ejemplo, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en formas de dosificación oral que incluyen, sólo a modo de ejemplo, comprimidos, polvos, pastillas, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones y similares.

En determinadas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En realizaciones específicas, se añaden opcionalmente agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, sólo a modo de ejemplo, croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

En una realización, las formas de dosificación, tales como núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos, se proporcionan con uno o más recubrimientos adecuados. En realizaciones específicas, se usan disoluciones concentradas de azúcar para recubrir la forma de dosificación. Las disoluciones de azúcar contienen opcionalmente componentes adicionales, tales como, sólo a modo de ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Opcionalmente también se añaden colorantes y/o pigmentos a los recubrimientos con fines de identificación. Además, los colorantes y/o pigmentos se usan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento se formulan en otras formas de dosificación oral. Las formas de dosificación oral incluyen cápsulas duras elaboradas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas elaboradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas duras contienen los principios activos mezclados con una o más cargas. Las cargas incluyen, sólo a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, sólo a modo de ejemplo, uno o más de aceite graso, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, opcionalmente se añaden estabilizantes.

En otras realizaciones, se formulan cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento para la administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen, sólo a modo de ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o geles. En todavía otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para inyección parenteral, incluyendo formulaciones adecuadas para inyección en bolo o infusión continua. En realizaciones específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en recipientes multidosis. Opcionalmente, se añaden conservantes a las formulaciones para inyección. En todavía otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral tal como suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En realizaciones adicionales, las suspensiones de los compuestos activos (por ejemplo, compuestos de estructura (I)) se preparan como suspensiones oleosas para inyección apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, sólo a modo de ejemplo, aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En determinadas realizaciones específicas, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Alternativamente, en otras realizaciones, el principio activo está en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

En todavía otras realizaciones, los compuestos de estructura (I) se administran por vía tópica. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan en una variedad de composiciones que pueden administrarse por vía tópica, tales como disoluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. Tales composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

En aún otras realizaciones, los compuestos de estructura (I) se formulan para administración transdérmica. En realizaciones específicas, las formulaciones transdérmicas emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica, y pueden ser emulsiones lipófilas o disoluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o adhesivo. En diversas realizaciones, tales parches se construyen para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. En realizaciones adicionales, la administración transdérmica de los compuestos de estructura (I) se logra por medio de parches iontoforéticos y similares. En determinadas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionan una administración controlada de los compuestos de estructura (I). En realizaciones específicas, la tasa de absorción se reduce usando membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de un gel o una matriz de polímero. En realizaciones alternativas, se usan potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Los potenciadores de la absorción o portadores incluyen disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables que ayudan al paso a través de la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para fijar el dispositivo a la piel.

En otras realizaciones, los compuestos de estructura (I) se formulan para administración por inhalación. Diversas formas adecuadas para la administración por inhalación incluyen, pero no se limitan a, aerosoles, nebulizaciones o polvos. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos de estructura (I) se administran convenientemente en forma de presentación en pulverizador de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En realizaciones específicas, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se determina proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. En determinadas realizaciones, se formulan cápsulas y cartuchos de, tal como, sólo a modo de ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En todavía otras realizaciones, los compuestos de estructura (I) se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión tal como, pero sin limitarse a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquier técnica, portador y excipiente farmacéuticamente aceptable se usa opcionalmente según sea adecuado. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de estructura (I) se fabrican de manera convencional, tal como, sólo a modo de ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de comprimidos recubiertos de azúcar, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de estructura (I), descrito en el presente documento como principio activo. El principio activo está en forma de ácido libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en el presente documento están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Además, los compuestos descritos en el presente documento abarcan formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran divulgadas en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica, tampones y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los métodos para la preparación de las composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o portadores inertes farmacéuticamente aceptables para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen disoluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una disolución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se divulga en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen, pero no se limitan a, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluye disoluciones o suspensiones líquidas,

formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de su uso o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores del pH, etc.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de estructura (I) toma, de manera ilustrativa, la forma de un líquido en el que los agentes están presentes en disolución, en suspensión o en ambos. Normalmente, cuando la composición se administra como una disolución o suspensión, una primera porción del agente está presente en disolución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.

En determinadas realizaciones, las suspensiones acuosas útiles contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Determinadas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

Las composiciones farmacéuticas útiles también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto de estructura (I). El término "agente solubilizante" incluye generalmente agentes que dan como resultado la formación de una disolución micelar o una verdadera disolución del agente. Determinados tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, al igual que los glicoles, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400, y éteres de glicol oftálmicamente aceptables.

Además, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes reguladores del pH o agentes tamponantes, incluyendo ácidos tales como los ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Además, las composiciones útiles también incluyen, opcionalmente, una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Todavía otras composiciones útiles incluyen uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y alquil éteres de polioxietileno y alquilfenil éteres, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Todavía otras composiciones útiles incluyen uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, sólo a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En determinadas realizaciones, las composiciones en suspensión acuosa se envasan en recipientes de dosis única que no pueden volver a cerrarse. Alternativamente, se usan recipientes multidosis que pueden volver a cerrarse de, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

En realizaciones alternativas, se emplean otros sistemas de administración de compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de administración o portadores útiles en el presente documento. En determinadas realizaciones, también se emplean disolventes orgánicos tales como N-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se administran usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. En la presente invención son útiles diversos materiales de liberación sostenida. En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante de unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En determinadas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento comprende uno o más

antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de tales agentes estabilizantes, incluyen, pero no se limitan a: (a) de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2% p/v de glicerol, (b) de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1% p/v de metionina, (c) de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2% p/v de monotioglicerol, (d) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de EDTA, (e) de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2% p/v de ácido ascórbico, (f) del 0,003% a aproximadamente el 0,02% p/v de polisorbato 80, (g) del 0,001% a aproximadamente el 0,05% p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) poli(sulfato de pentosano) y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es menor del 100%, el 90%, el 80%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 19%, el 18%, el 17%, el 16%, el 15%, el 14%, el 13%, el 12%, el 11%, el 10%, el 9%, el 8%, el 7%, el 6%, el 5%, el 4%, el 3%, el 2%, el 1%, el 0,5%, el 0,4%, el 0,3%, el 0,2%, el 0,1%, el 0,09%, el 0,08%, el 0,07%, el 0,06%, el 0,05%, el 0,04%, el 0,03%, el 0,02%, el 0,01%, el 0,009%, el 0,008%, el 0,007%, el 0,006%, el 0,005%, el 0,004%, el 0,003%, el 0,002%, el 0,001%, el 0,0009%, el 0,0008%, el 0,0007%, el 0,0006%, el 0,0005%, el 0,0004%, el 0,0003%, el 0,0002% o el 0,0001% p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos de la invención es mayor del 90%, el 80%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 19,75%, el 19,50%, el 19,25%, el 19%, el 18,75%, el 18,50%, el 18,25%, el 18%, el 17,75%, el 17,50%, el 17,25%, el 17%, el 16,75%, el 16,50%, el 16,25%, el 16%, el 15,75%, el 15,50%, el 15,25%, el 15%, el 14,75%, el 14,50%, el 14,25%, el 14%, el 13,75%, el 13,50%, el 13,25%, el 13%, el 12,75%, el 12,50%, el 12,25%, el 12%, el 11,75%, el 11,50%, el 11,25%, el 11%, el 10,75%, el 10,50%, el 10,25%, el 10%, el 9,75%, el 9,50%, el 9,25%, el 9%, el 8,75%, el 8,50%, el 8,25%, el 8%, el 7,75%, el 7,50%, el 7,25%, el 7%, el 6,75%, el 6,50%, el 6,25%, el 6%, el 5,75%, el 5,50%, el 5,25%, el 5%, el 4,75%, el 4,50%, el 4,25%, el 4%, el 3,75%, el 3,50%, el 3,25%, el 3%, el 2,75%, el 2,50%, el 2,25%, el 2%, el 1,75%, el 1,50%, el 1,25%, el 1%, el 0,5%, el 0,4%, el 0,3%, el 0,2%, el 0,1%, el 0,09%, el 0,08%, el 0,07%, el 0,06%, el 0,05%, el 0,04%, el 0,03%, el 0,02%, el 0,01%, el 0,009%, el 0,008%, el 0,007%, el 0,006%, el 0,005%, el 0,004%, el 0,003%, el 0,002%, el 0,001%, el 0,0009%, el 0,0008%, el 0,0007%, el 0,0006%, el 0,0005%, el 0,0004%, el 0,0003%, el 0,0002% o el 0,0001% p/p, p/v, o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos de la invención está en el intervalo de desde aproximadamente el 0,0001% hasta aproximadamente el 50%, desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 40%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 30%, desde aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 29%, desde aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 28%, desde aproximadamente el 0,04% hasta aproximadamente el 27%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 26%, desde aproximadamente el 0,06% hasta aproximadamente el 25%, desde aproximadamente el 0,07% hasta aproximadamente el 24%, desde aproximadamente el 0,08% hasta aproximadamente el 23%, desde aproximadamente el 0,09% hasta aproximadamente el 22%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 21%, desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 20%, desde aproximadamente el 0,3% hasta aproximadamente el 19%, desde aproximadamente el 0,4% hasta aproximadamente el 18%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 17%, desde aproximadamente el 0,6% hasta aproximadamente el 16%, desde aproximadamente el 0,7% hasta aproximadamente el 15%, desde aproximadamente el 0,8% hasta aproximadamente el 14%, desde aproximadamente el 0,9% hasta aproximadamente el 12%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los compuestos de la invención está en el intervalo de desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,02% hasta aproximadamente el 4,5%, desde aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 4%, desde aproximadamente el 0,04% hasta aproximadamente el 3,5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 3%, desde aproximadamente el 0,06% hasta aproximadamente el 2,5%, desde aproximadamente el 0,07% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,08% hasta aproximadamente el 1,5%, desde aproximadamente el 0,09% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,9% p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos de la invención es igual a o menor de 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos de la invención es mayor de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g,

0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g.

- 5 En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los compuestos de la invención está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g o 1-3 g.

Kits/artículos de fabricación

- 10 Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se proporcionan kits y artículos de fabricación. En algunas realizaciones, tales kits comprenden un portador, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos independientes que van a usarse en un método descrito en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes están formados por una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de acondicionamiento. Los materiales de acondicionamiento para su uso en el acondicionamiento de productos farmacéuticos incluyen los que se encuentran en, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de acondicionamiento farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, blísteres, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos y cualquier material de acondicionamiento adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previsto. Por ejemplo, el/los recipiente(s) incluye(n) uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente tal como se divulga en el presente documento. El/los recipiente(s) tiene(n) opcionalmente un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente es una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Por ejemplo, un kit incluye normalmente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y de usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas de portador, envase, recipiente, vial y/o tubo que enumeran el contenido y/o las instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso. Normalmente, también se incluirá un conjunto de instrucciones. Una etiqueta está opcionalmente en el recipiente o asociada con él. Por ejemplo, una etiqueta está en un recipiente cuando las letras, los números u otros caracteres que forman la etiqueta están adheridos, moldeados o grabados en el propio recipiente, una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el recipiente, por ejemplo, como prospecto. Además, se usa una etiqueta para indicar que el contenido se usará para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica las instrucciones de uso del contenido, tal como en los métodos descritos en el presente documento. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El envase, por ejemplo, contiene una lámina de metal o plástico, tal como un blister. O, el envase o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para la administración. O, el envase o dispensador va acompañado de un aviso asociado con el recipiente en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. para medicamentos con receta o el prospecto del producto aprobado. En algunas realizaciones, se preparan las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un portador farmacéutico compatible, se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de un estado indicado.

Métodos

Las realizaciones de la presente divulgación proporcionan un método para inhibir la señalización celular mediada por RAS que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento. La inhibición de la transducción de señales mediada por RAS puede evaluarse y demostrarse mediante una amplia variedad de formas conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitativos incluyen una demostración de (a) una disminución de la actividad GTPasa de RAS; (b) una disminución de la afinidad de unión a GTP o un aumento de la afinidad de unión a GDP; (c) un aumento de Koff de GTP o una disminución de Koff de GDP; (d) una disminución de los niveles de moléculas de transducción de señalización aguas abajo en la ruta RAS, tal como una disminución del nivel de pMEK; y/o (e) una disminución de la unión del complejo RAS a moléculas de señalización aguas abajo que incluyen, pero no se limitan a, Raf. Pueden usarse kits y ensayos disponibles comercialmente para determinar uno o más de los anteriores.

Las realizaciones también proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en métodos para tratar estados patológicos que incluyen, pero no se limitan a, estados implicados por mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS, mutación G12C de HRAS y/o mutación G12C de NRAS (por ejemplo, cáncer).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de estructura (I) a un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el cáncer está mediado por una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de colon, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno en un sujeto que lo necesita, en el que dicho método comprende determinar si el sujeto tiene una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS y, si se determina que el sujeto tiene mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS, entonces administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de estructura (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, profármaco, tautómero, solvato, hidrato o derivado del mismo.

Las realizaciones de los compuestos divulgados inhiben fuertemente el crecimiento celular independiente del anclaje y, por tanto, tienen el potencial de inhibir la metástasis tumoral. Por consiguiente, en otra realización, la divulgación proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita.

También se han identificado mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS en neoplasias hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan a la sangre, la médula ósea y/o los ganglios linfáticos). Por consiguiente, determinadas realizaciones están dirigidas a la administración de los compuestos divulgados (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesita el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica. Tales neoplasias malignas incluyen, pero no se limitan a, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos divulgados actualmente pueden usarse para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMoA) y/u otras leucemias. En otras realizaciones, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas tales como todos los subtipos de linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS puede realizarse evaluando la secuencia de nucleótidos que codifica para la proteína KRAS, HRAS o NRAS, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína KRAS, HRAS o NRAS o evaluando las características de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante supuesta. La secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humanas de tipo natural se conoce en la técnica (por ejemplo, n.º de registro NP203524).

Los expertos en la técnica conocen métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de KRAS, HRAS o NRAS. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP), ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de conformación de cadena sencilla (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación por PCR, ensayos de amplificación por PCR específicos de alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de ligación de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de microalineamientos. En algunas realizaciones, las muestras se evalúan para determinar mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS mediante PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real, se usan sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS. Cuando hay una mutación, la sonda se une y se detecta la fluorescencia. En algunas realizaciones, la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS se identifica usando un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen KRAS, HRAS o NRAS. Esta técnica identificará todas las posibles mutaciones en la región secuenciada.

Los expertos en la técnica conocen métodos para detectar una mutación en una proteína KRAS, HRAS o NRAS. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, detección de una mutación de KRAS, HRAS o NRAS usando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas e inmunotransferencia de tipo Western, y secuenciación directa de péptidos.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS pueden usar una variedad de muestras. En algunas realizaciones, la muestra se toma de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunas realizaciones, la muestra se toma de un sujeto que tiene un cáncer o tumor. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de tumor/cáncer reciente. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra incrustada en parafina fijada con formalina. En algunas realizaciones, la muestra se procesa hasta obtener un lisado celular. En algunas realizaciones, la muestra se procesa hasta obtener ADN o ARN.

Las realizaciones también se refieren a un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. En algunas realizaciones, dicho método se refiere al tratamiento de cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer de ano, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (CDIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (TEG), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad bucal, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma de línea media, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer bucal, cáncer de labio y cavidad bucal, cáncer de orofaringe, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de partes blandas, linfoma de células T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter, tumor trofoblástico, cánceres infantiles inusuales, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

En determinadas realizaciones particulares, la invención se refiere a compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de cánceres de pulmón, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que lo comprenda) a un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En otras realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón de células pequeñas. Otros cánceres de pulmón que pueden tratarse con los compuestos divulgados incluyen, pero no se limitan a, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados.

Los sujetos que pueden tratarse con compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado de dichos compuestos, según los métodos proporcionados en el presente documento, incluyen, por ejemplo, sujetos que han sido diagnosticados con leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer de ano, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (CDIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer ocular, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (TEG), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad bucal, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma de línea media, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno,

histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CLCNP), cáncer bucal, cáncer de labio y cavidad bucal, cáncer de orofaringe, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, linfoma de células T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter, tumor trofoblástico, cánceres infantiles inusuales, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, los sujetos que se tratan con los compuestos de la invención incluyen sujetos que han sido diagnosticados con un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna) (HPB)).

En realizaciones diferentes, la presente invención también proporciona métodos para terapias de combinación en las que se usa un agente conocido por modular otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana en combinación con un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo. En un aspecto, tal terapia incluye, pero no se limita a, la combinación de uno o más compuestos de la invención con agentes quimioterápicos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento por radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Actualmente se conocen en la técnica muchos agentes quimioterápicos y pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

Ejemplos no limitativos son agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (mesilato de imatinib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y adriamicina, así como una multitud de agentes quimioterápicos. Los ejemplos no limitativos de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocouina, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietileno fosforamida y trimetilolmelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisininas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomycinina, potfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterinina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; agentes antipararrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.RTM.; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterápicos adecuados agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno, (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). Cuando se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención pueden usarse en combinación con fármacos antineoplásicos comúnmente prescritos tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD,

AVICINE, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alfaradina, alvocidib, tiosemicarbazona de 3-aminopiridin-2-carboxaldehído, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásico, hierbas antitumorogénicas, apaziquona, atiprimod, azatrioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, sulfoximina de butionina, CBV (quimioterapia), caliculina, agentes antineoplásicos inespecíficos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimús, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulvén, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona, inhibidor del proteasoma, rebecamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar.

Algunas realizaciones se refieren además a un método para usar los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento, en combinación con radioterapia, para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en el presente documento.

La radioterapia puede administrarse a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, sin limitación, terapia de haz externo, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad proliferativa del tejido. El término pretende incluir, sin limitación, la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para usar como acondicionador de células de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido elaborado a partir de cualquier disolución de radionúclido(s), por ejemplo, una disolución de I-125 o I-131, o puede producirse un fluido radiactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contenga pequeñas partículas de radionúclidos sólidos tales como Au-198, Y-90. Además, el/los radionúclido(s) puede(n) incorporarse en un gel o en microesferas radiactivas.

Sin limitarse por ninguna teoría, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de destruir y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, esta invención se refiere además a un método para sensibilizar células anómalas en un mamífero al tratamiento con radiación, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, cuya cantidad es eficaz para sensibilizar las células anómalas al tratamiento con radiación. La cantidad de compuesto, sal o solvato en este método puede determinarse según los medios para determinar las cantidades eficaces de tales compuestos tal como se describe en el presente documento.

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales, agentes antiproliferativos, inhibidores de la glucólisis o inhibidores de la autofagia.

Los agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de la matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de la matriz) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), pueden usarse junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los agentes antiangiogénicos incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimús (CCI-779), everolimús (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de la matriz útiles se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea n.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio 1997), solicitud de patente europea n.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), documento WO 98/03516 (publicado 29 de enero de 1998), documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto 1998), documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), documento WO 98/33768 (publicado el 6 agosto de 1998), documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT n.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea n.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente inglesa n.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional estadounidense n.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente estadounidense 5.863.949 (emitida el 26 de enero de 1999), patente estadounidense 5.861.510 (emitida el 19 de enero de 1999) y publicación de patente

5 europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en relación con las otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP
 5 útiles en la invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los inhibidores de la autofagia incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxiclороquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, ribósido de 5-amino-4-imidazol-carboxamida (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas
 10 supresoras de la autofagia que inhiben las proteína fosfatasa de tipo 2A o tipo 1, análogos de cAMP y fármacos que elevan los niveles de cAMP tales como adenosina, LY204002, ribósido de N6-mercaptopurina y vinblastina. Además, también puede usarse ARNip o ARN antisentido que inhibe la expresión de proteínas, incluyendo, pero sin limitarse a, ATG5 (que están implicadas en la autofagia).

15 Realizaciones diferentes se refieren a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo, o un compuesto marcado isotópicamente derivado del mismo, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos usados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

20 Agentes a modo de ejemplo para su uso en aplicaciones de enfermedades cardiovasculares son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptocinasa, urocinasa, activador tisular del plasminógeno (TPA) y complejo activador de plasminógeno-estreptocinasa anisoilado (APSAC), agentes antiagregación plaquetaria, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidrogel, agentes vasodilatadores,
 25 por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colquicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleucinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneres del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono de los vasos, la función, la arteriosclerosis y la respuesta de curación a una lesión de los vasos u órganos tras una intervención. Los antibióticos también pueden incluirse en combinaciones o recubrimientos comprendidos por la invención. Además, puede usarse un recubrimiento para
 30 efectuar la administración terapéutica de manera focal dentro de la pared del vaso. Mediante la incorporación del agente activo en un polímero hinchable, el agente activo se liberará al hincharse el polímero.

35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan o administran junto con barreras tisulares líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, poliglicanos, Seprafilm, Interceed y ácido hialurónico.

En algunas realizaciones, los medicamentos que se administran junto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado administrado útilmente por inhalación, por ejemplo, analgésicos, por
 40 ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginosas, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol,
 45 formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- α -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón.
 50 Resultará evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos se usan en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

55 Otros agentes terapéuticos a modo de ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, los agentes que se describieron anteriormente, radioterapia, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucemiantes orales y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que
 60 afectan a la calcificación y el recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas hidrosolubles, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos; agentes anticolinesterásicos; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y agonistas o antagonistas de los receptores adrenérgicos; y agonistas y antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).
 65

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación tales como histamina y antagonistas de la histamina, bradiquinina y antagonistas de la bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan por biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de la membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que median interacciones implicadas en respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes de los canales de sodio, agonistas de receptores opioideos, bloqueantes de los canales de calcio, estabilizadores de la membrana e inhibidores de leucotrienos.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan a la conservación renal de agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica, agentes antihipertensores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de la dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para el control de la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome del intestino irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para el estreñimiento, agentes usados para la enfermedad inflamatoria intestinal, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la enfermedad pancreática. Agentes terapéuticos usados para tratar infecciones por protozoos, fármacos usados para tratar malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniosis, y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol quinolonas y agentes para infecciones de las vías urinarias, penicilinas, cefalosporinas y otros, antibióticos β -lactámicos, un agente que comprende un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium* y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales, incluyendo agentes no retrovirales, y agentes antirretrovirales.

Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-tirosina cinasa receptora (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti-CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Además, los agentes terapéuticos usados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes, están contemplados por los métodos en el presente documento. Además, agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y fármacos antiplaquetarios.

Para tratar el carcinoma renal, puede combinarse un compuesto de la presente invención con sorafenib y/o Avastin. Para tratar un trastorno endometriótico, puede combinarse un compuesto de la presente invención con doxorubicina, Taxotere (taxol) y/o cisplatino (carboplatino). Para tratar el cáncer de ovario, puede combinarse un compuesto de la presente invención con cisplatino (carboplatino), Taxotere, doxorubicina, topotecán y/o tamoxifeno. Para tratar el cáncer de mama, puede combinarse un compuesto de la presente invención con Taxotere (taxol), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, Tarceva, lapatinib, PD0325901, Avastin, Herceptin, OSI-906 y/u OSI-930. Para tratar el cáncer de pulmón, puede combinarse un compuesto de la presente invención con Taxotere (taxol), gemcitabina, cisplatino, pemetrexed, Tarceva, PD0325901 y/o Avastin.

En otras realizaciones, los agentes útiles en métodos para la terapia de combinación con uno o más compuestos de estructura (I) incluyen, pero no se limitan a: erlotinib, afatinib, lressa, GDC0941, MLN1117, BYL719 (Alpelisib), BKM120 (Buparlisib), CYT387, GLPG0634, baricitinib, lestaurtinib, momelotinib, pacritinib, ruxolitinib, TG101348, crizotinib, tivantinib, AMG337, cabozantinib, foretinib, onartuzumab, NVP-AEW541, dasatinib, ponibatinib, saracatinib, bosutinib, trametinib, selumetinib, cobimetinib, PD0325901, RO5126766, axitinib, bevacizumab, bostutinib, cetuximab, crizotinib, fostamatinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, obrutinib, nilotinib, panitumumab, pazopanib, pegaptanib, ranibizumab, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, SU6656, trastuzumab, tofacitinib, vandetanib, vemurafenib, irinotecán, taxol, docetaxel, rapamicina o MLN0128.

Los agentes terapéuticos adicionales que pueden combinarse con un compuesto de la invención se encuentran en "The Pharmacological Basis of Therapeutics" décima edición de Goodman y Gilman, editado por Hardman, Limbird y Gilman, o en Physician's Desk Reference.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con los agentes divulgados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo del estado que esté tratándose. Por tanto, en algunas realizaciones, el uno o más compuestos de la invención se administrarán conjuntamente con otros agentes tal como se describió anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente

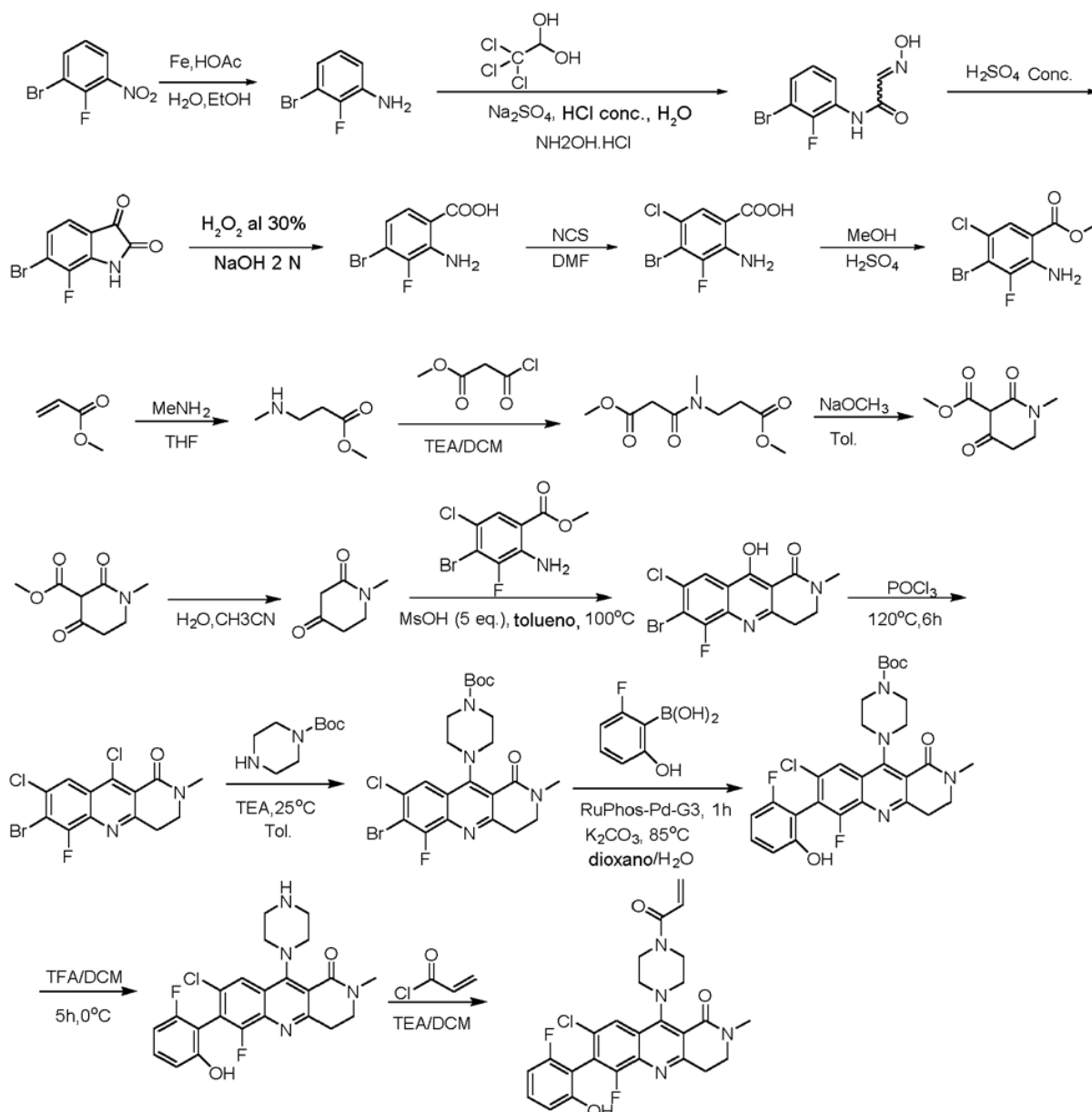
documento se administran con el segundo agente de forma simultánea o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación independientes y la administración por separado. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse simultáneamente, en el que ambos agentes están presentes en formulaciones independientes. En otra alternativa, puede administrarse un compuesto de la presente invención seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración por separado, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con una separación de unos pocos minutos, unas pocas horas o unos pocos días.

Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, y en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros individuales mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

EJEMPLO 1

SÍNTESIS DE 10-(4-ACRILILPIPERAZIN-1-IL)-8-CLORO-6-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-METIL-3,4-DIHIIDROBENZO[B][1,6]NAFTIRIDIN-1(2H)-ONA



El ejemplo 1 proporciona una preparación a modo de ejemplo según el método A.

5 3-Bromo-2-fluorobencenamina

A una mezcla de 3-bromo-2-fluorobencenamina (20,00 g, 90,91 mmol, 1,00 eq), EtOH (220,00 ml), AcOH (38,38 g, 639,10 mmol, 36,55 ml, 7,03 eq) y H₂O (88,00 ml), se le añadió Fe (13,20 g, 236,37 mmol, 2,60 eq) en porciones. Se agitó la mezcla a 25°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción. Se ajustó el pH del filtrado a 7~8 con NaOH ac. (2 M) y se concentró a presión reducida. Se extrajo el residuo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = de 15/1 a 10/1) para proporcionar el producto deseado (15,12 g, 79,57 mmol, rendimiento del 87,53%). ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ 6,91-6,87 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,72-6,68 (t, 1H).

15 N-(3-Bromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida

A una mezcla de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (10,45 g, 63,16 mmol, 8,23 ml, 1,20 eq) y Na₂SO₄ (67,28 g, 473,67 mmol, 48,06 ml, 9,00 eq) en H₂O (166,00 ml) a 60°C, se le añadió 3-bromo-2-fluorobencenamina (10,00 g, 52,63 mmol, 1,00 eq). Se agitó la mezcla a 60°C durante 1 h y luego se añadió HCl conc. (8,80 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 1 h. Se añadió NH₂OH.HCl (18,29 g, 263,15 mmol, 5,00 eq) a esta mezcla. Se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 4 h y luego se agitó a 100°C durante 16 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta 25°C, se formó el precipitado amarillo. Se recogió el sólido mediante filtración, se aclaró con agua (50 ml x 3) y se secó para

proporcionar el producto deseado (8,00 g, 30,65 mmol, rendimiento del 58,23%) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,36 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H).

6-Bromo-7-fluoroindolin-2,3-diona

A H_2SO_4 conc. (130,00 ml) a 60°C , se le añadió N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida (17,00 g, 65,12 mmol, 1,00 eq). Se agitó la mezcla a 90°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta 25°C y se vertió en agua helada (80 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 ml x 3). Se lavó la fase orgánica con agua (50 ml), NaHCO_3 saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 10:1~5:1) para proporcionar el producto deseado (6,00 g, 24,59 mmol, rendimiento del 37,76%) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,73 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H).

Ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico

A una mezcla de 6-bromo-7-fluoroindolin-2,3-diona (6,00 g, 24,59 mmol, 1,00 eq) en NaOH (2 M, 111,02 ml, 9,03 eq) a 0°C , se le añadió H_2O_2 (17,70 g, 156,13 mmol, 15,00 ml, 30%, 6,35 eq). Se agitó la mezcla a 25°C durante 16 h. Se extinguió la mezcla con Na_2SO_3 (7 g) y luego se acidificó la mezcla con HCl conc. para ajustar el pH a 2. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó para proporcionar el producto deseado (5,00 g, 21,37 mmol, rendimiento del 86,89%) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,48-7,46 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H).

Ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico

A una disolución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (6,50 g, 27,77 mmol, 1,00 eq) en DMF (92,00 ml) a 25°C , se le añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (4,08 g, 30,55 mmol, 1,10 eq). Se agitó la mezcla a 70°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta 25°C y se vertió en agua helada (30 ml). Se extrajo el residuo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (6,20 g, 23,09 mmol, rendimiento del 83,15%) como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

2-Amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoato de metilo

A una disolución de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (3,00 g, 11,17 mmol, 1,00 eq) en MeOH (50,00 ml), se le añadió H_2SO_4 (22,08 g, 225,08 mmol, 12,00 ml, 20,15 eq) lentamente. Se agitó la mezcla a 90°C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para retirar el CH_3OH . Se neutralizó el residuo con NaOH ac. (1 M) hasta $\text{pH}=8$ y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto deseado (2,50 g, en bruto) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,68 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

3-(Metilamino)propanoato de metilo

Se agitó una mezcla de metanamina (2 M en THF, 96,50 ml, 1,00 eq) y acrilato de metilo (16,80 g, 195,14 mmol, 17,50 ml, 1,01 eq) a 25°C durante 12 h. Se usó el compuesto en bruto (22,00 g, en bruto) en THF (96,5 ml) directamente en la siguiente etapa.

3-((3-Metoxi-3-oxopropil)(metil)amino)-3-oxopropanoato de metilo

A una disolución de 3-(metilamino)propanoato de metilo (22,00 g, 187,79 mmol, 1,00 eq) en THF (96,50 ml), se le añadió Et_3N (19,20 g, 189,67 mmol, 26,30 ml, 1,01 eq). Se enfrió la mezcla hasta 0°C en un baño de hielo, se añadió 3-cloro-3-oxo-propanoato de metilo (26,40 g, 193,42 mmol, 20,62 ml, 1,03 eq) gota a gota y se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h. Se calentó la mezcla de reacción hasta 25°C y se ajustó el pH a 2~3 con HCl ac. (2 M). Se extrajo la mezcla con DCM (100 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (27,00 g, en bruto) como un sólido amarillo. CL-EM ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : calculado 218,10, encontrado 218,0.

1-Metil-2,4-dioxopiperidin-3-carboxilato de metilo

Se añadió Na (10,58 g, 460,35 mmol, 10,91 ml, 5,00 eq) a MeOH (120,00 ml) y luego se añadió 3-((3-metoxi-3-oxopropil)(metil)amino)-3-oxopropanoato de metilo (20,00 g, 92,07 mmol, 1,00 eq) en tolueno (150,00 ml) a la disolución anterior. Se agitó la mezcla a 110°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C y se ajustó el pH a 2~3 con HCl ac. (2 M). Se extrajo la mezcla con EA (100 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : calculado 186,07, encontrado 185,9. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$): δ 3,85 (s, 3H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 3H).

1-Metilpiperidin-2,4-diona

Se disolvió 1-metil-2,4-dioxopiperidin-3-carboxilato de metilo (15,00 g, 81,00 mmol, 1,00 eq) en H₂O (150,00 ml) y CH₃CN (150,00 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 0,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C y se extrajo con EA (100 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre sílice (PE/EA = 1:3~0:1) para proporcionar el producto deseado (2,50 g, 19,66 mmol, rendimiento del 24,28%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ 3,57-3,54 (m, 2H), 3,3 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,65-2,62 (m, 2H).

7-Bromo-8-cloro-6-fluoro-10-hidroxi-2-metil-3,4-dihidrobenczo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona

A una mezcla de 1-metilpiperidin-2,4-diona (2,01 g, 15,77 mmol, 1,00 eq) y 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoato de metilo (4,50 g, 15,93 mmol, 1,01 eq) en tolueno (50,00 ml), se le añadió CH₃SO₃H (9,45 g, 98,26 mmol, 7,00 ml, 6,23 eq). Se agitó la mezcla a 95°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta 25°C y se concentró a presión reducida para retirar el tolueno. Se ajustó el pH del residuo a 7~8 con NaOH ac. (2 M) para dar el producto deseado (2,00 g, 5,56 mmol, rendimiento del 35,26%) como un sólido amarillo. CL-EM (M+H⁺) m/z: calculado 358,95, encontrado 358,9. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (s, 1H), 3,66-3,65 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H), 3,03 (s, 3H).

7-Bromo-8,10-dicloro-6-fluoro-2-metil-3,4-dihidrobenczo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona

Se agitó una mezcla de 7-bromo-8-cloro-6-fluoro-10-hidroxi-2-metil-3,4-dihidrobenczo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona (850,00 mg, 2,36 mmol, 1,00 eq) en POCl₃ (16,50 g, 107,61 mmol, 10,00 ml, 45,60 eq) a 120°C durante 6 h. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para dar un residuo. Luego se enfrió el residuo hasta 25°C, se ajustó el pH a 7~8 con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EA (30 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (700,00 mg, en bruto) como un sólido marrón rojizo. CL-EM (M+H⁺) m/z: calculado 376,92, encontrado 376,9. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,40 (s, 1H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,26 (s, 3H).

4-(7-Bromo-8-cloro-6-fluoro-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[b][1,6]naftiridin-10-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 7-bromo-8,10-dicloro-6-fluoro-2-metil-3,4-dihidrobenczo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona (700,00 mg, 1,85 mmol, 1,00 eq) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (410,00 mg, 2,20 mmol, 1,19 eq) en tolueno (40,00 ml), se le añadió Et₃N (730,00 mg, 7,21 mmol, 1,00 ml, 3,90 eq). Se agitó la mezcla a 25°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para retirar el tolueno. Se diluyó el residuo con H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EA = 1:1~1,5:1) para proporcionar el producto deseado (300,00 mg, 528,60 umol, rendimiento del 28,57%) como un sólido rojo. CL-EM (M+H⁺) m/z: calculado 527,08, encontrado 527,1. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,09 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,35-3,34 (m, 4H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

4-(8-Cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[b][1,6]naftiridin-10-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-(7-bromo-8-cloro-6-fluoro-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[b][1,6]naftiridin-10-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 189,46 umol, 1,00 eq), ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (35,00 mg, 224,47 umol, 1,18 eq), RuPhos (8,84 mg, 18,95 umol, 0,10 eq) y K₂CO₃ (52,37 mg, 378,92 umol, 2,00 eq) en el codisolvente de dioxano (8,00 ml) y H₂O (2,00 ml), se le añadió Ruphos Pd G₃ (8,00 mg, 9,57 umol, 0,05 eq). Se desgasificó la mezcla resultante y se purgó con N₂ durante 3 ciclos. Se calentó la reacción a 85°C bajo una atmósfera de N₂ durante 7 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante CCF prep. (SiO₂, PE/EA = 1:1,5) para proporcionar el producto deseado (25,00 mg, 40,25 umol, rendimiento del 10,62%) como un sólido amarillo claro. CL-EM (M+H⁺) m/z: calculado 559,18, encontrado 559,0. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,00 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 4H), 3,63-3,62 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

8-Cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-10-(piperazin-1-il)-3,4-dihidrobenczo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona

A una mezcla de 4-(8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrobenczo[b][1,6]naftiridin-10-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (20,00 mg, 35,78 umol, 1,00 eq) en DCM (10,00 ml), se le añadió CF₃COOH (1,54 g, 13,51 mmol, 1,00 ml, 377,48 eq). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar el producto deseado (15,00 mg, en bruto) como un sólido amarillo que se usó

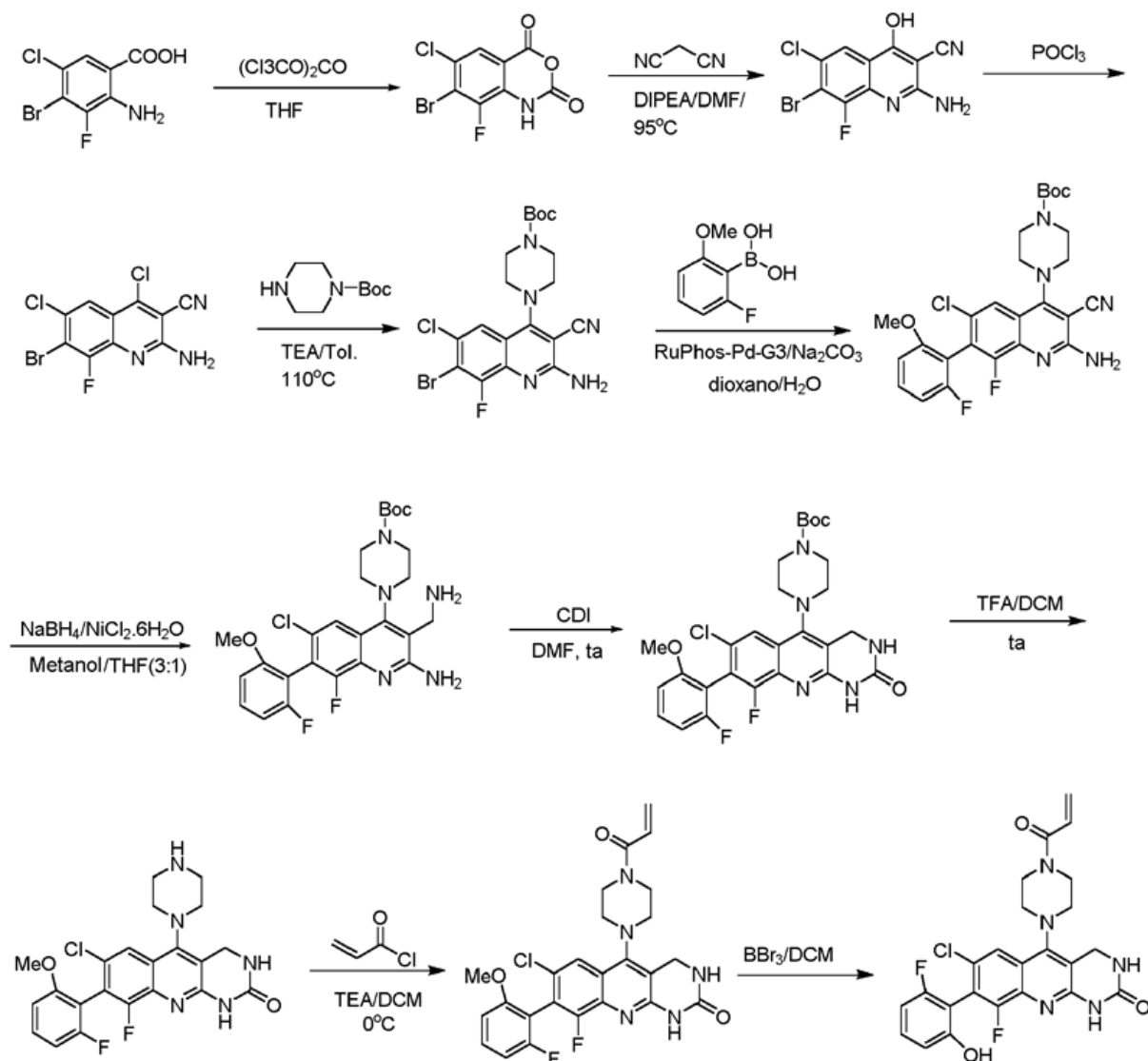
directamente en la siguiente etapa.

10-(4-Aciloilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona

A una disolución de 8-cloro-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-10-(piperazin-1-il)-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridin-1(2H)-ona (15,00 mg, 32,69 μmol , 1,00 eq) y Et_3N (33,08 mg, 326,90 μmol , 45,32 μl , 10,00 eq) en DCM (5,00 ml), se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (1,48 mg, 16,35 μmol , 1,33 μl , 0,50 eq) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 15 min. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO_3 saturado (5 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 5 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante CCF prep. (SiO_2 , DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar el producto deseado (7,9 mg, 12,17 μmol , rendimiento del 37,21%) como un sólido amarillo. CL-EM ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : calculado 513,14, encontrado 513,1. ^1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d): δ 8,00 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 3,90-3,77 (m, 4H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 4H), 3,08 (s, 3H).

EJEMPLO 2

SÍNTESIS DE 5-(4-ACRILILOLPIPERAZIN-1-IL)-7-CLORO-9-FLUORO-8-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-3,4-DIHIDROPIRIMIDO[4,5-B]QUINOLIN-2(1H)-ONA



El ejemplo 2 proporciona una preparación a modo de ejemplo según el método B.

7-Bromo-6-cloro-8-fluoro-1H-3,1-benzoxazin-2,4-diona

A una suspensión de compuesto ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (500 mg, 1,86 mmol, 1,00 eq) en THF (6,00 ml), se le añadió TRIFOSGENO (187,66 mg, 632,40 μ mol, 0,34 eq) lentamente. Se agitó la mezcla a 25°C durante 4 h. Se añadió la mezcla a PE (5 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó para proporcionar el producto deseado (500 mg, 1,7 mmol, producto en bruto) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H). Se usó el sólido amarillo en la siguiente etapa directamente.

2-Amino-7-bromo-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-quinolin-3-carbonitrilo

A la disolución de compuesto 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona (830,00 mg, 2,82 mmol, 1,00 eq) en DMF (12,00 ml), se le añadieron propanodinitrilo (372,41 mg, 5,64 mmol, 354,68 μ l, 2,00 eq) y DIPEA (728,58 mg, 5,64 mmol, 984,57 μ l, 2,00 eq) secuencialmente. Se agitó la disolución resultante a 95°C durante 1 h. Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente. Se trató el residuo con agua (20 ml) y precipitó el sólido. Se filtró el sólido y se lavó con agua y PE para dar el producto deseado (1,00 g, en bruto) como un sólido gris. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,33 (s, 1H), 5,85 (s, 2H).

2-Amino-7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoro-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó una disolución de compuesto 2-amino-7-bromo-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-quinolin-3-carbonitrilo (1,00 g, 3,16 mmol, 1,00 eq) en POCl_3 (19,80 g, 129,13 mmol, 12,00 ml, 40,86 eq) a 100°C bajo una atmósfera de N_2 durante 16,5 h. La disolución se convirtió en una suspensión amarilla. Se vertió la mezcla en agua (80 ml) y se agitó durante 5 min. Se ajustó la mezcla a pH=8~9 con NaOH 4 M. Se trató la mezcla con EA (80 ml) y se filtró para retirar algo de sólido marrón insoluble. Se separó el filtrado y se extrajo la fase acuosa con EA (80 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (979,00 mg, en bruto) como un sólido rojo. Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa directamente.

4-(2-Amino-7-bromo-6-cloro-3-ciano-8-fluoro-4-quinolil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A la disolución de compuesto 2-amino-7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoro-quinolin-3-carbonitrilo (979,00 mg, 2,92 mmol, 1,00 eq) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (816,54 mg, 4,38 mmol, 1,50 eq) en tolueno (15,00 ml), se le añadió TEA (591,50 mg, 5,84 mmol, 810,27 μ l, 2,00 eq). Se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 9,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con EA (50 ml). Se lavó la mezcla con agua (30 ml) y se separó. Se extrajo la fase acuosa con EA (20 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA=3/1~2/1) para dar el producto deseado (428,00 mg, 882,93 μ mol, rendimiento del 30,24%) como un sólido amarillo. CL-EM ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : calculado 484,05, encontrado 484,0, 486,0. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,59 (t, 4H), 1,52 (s, 9H).

4-[2-Amino-6-cloro-3-ciano-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-4-quinolil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A la mezcla de 4-(2-amino-7-bromo-6-cloro-3-ciano-8-fluoro-4-quinolil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300,00 mg, 618,88 μ mol, 1,00 eq), ácido (2-fluoro-6-metoxi-fenil)borónico (126,21 mg, 742,66 μ mol, 1,20 eq), K_2CO_3 (5,34 mg, 38,62 μ mol, 2,00 eq) y RuPhos (901,23 μ g, 1,93 μ mol, 0,10 eq) en el codisolvente de dioxano (9,00 ml) y agua (2,25 ml), se le añadió RuPhos Pd G3 (1,62 mg, 1,93 μ mol, 0,10 eq). Se desgasificó la mezcla resultante y se purgó con N_2 durante 3 ciclos. Se calentó la reacción a 80°C bajo una atmósfera de N_2 durante 30 min. Se diluyó la reacción con EA (10 ml) y se lavó con salmuera (8 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA=4/1~2/1) para dar el producto deseado (256,00 mg, 396,10 μ mol, rendimiento del 64,00%) como un sólido amarillo. CL-EM ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z : calculado 530,17, encontrado 530,1. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (d, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 4H), 3,64-3,62 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

4-[2-Amino-3-(aminometil)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-quinolil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-[2-amino-6-cloro-3-ciano-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-4-quinolil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150,00 mg, 283,03 μ mol, 1,00 eq) en MeOH (6,00 ml) y THF (2,00 ml), se le añadió $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (67,27 mg, 283,03 μ mol, 1,00 eq). Se añadió NaBH_4 (214,14 mg, 5,66 mmol, 20,00 eq) a la mezcla a lo largo de 15 min. Se agitó la mezcla a 25°C durante 30 min. Se concentró la mezcla. Se diluyó el residuo con agua (15 ml), se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante CCF prep. (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar el producto deseado (100,00 mg, 187,27 μ mol, rendimiento del 66,16%) como un sólido amarillo.

4-[7-Cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-oxo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-b]quinolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-[2-amino-3-(aminometil)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-4-quinolil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 187,27 μmol , 1,00 eq) en DMF (3,00 ml), se le añadió a CDI (33,40 mg, 206,00 μmol , 1,10 eq). Se agitó la mezcla a 25°C durante 16 h. Se concentró la mezcla a vacío. Se purificó la mezcla mediante CCF prep. (DCM/CH₃OH = 20:1) para proporcionar el producto deseado (100,00 mg, 169,65 μmol , rendimiento del 90,59%) como un sólido amarillo. CL-EM (M + H⁺) m/z : calculado 560,18, encontrado 560,2.

7-Cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-b]quinolin-2-ona

A una disolución de 4-[7-cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-oxo-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-b]quinolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 178,57 μmol , 1,00 eq) en DCM (5,00 ml), se le añadió CF₃COOH (770,00 mg, 6,75 mmol, 500,00 μl , 37,82 eq) a 0°C. Se agitó la mezcla a 25°C durante 3 h. Se concentró la mezcla a vacío. Se obtuvo el compuesto 14 (80 mg, en bruto) como un sólido amarillo. Se usó el producto en bruto directamente en la siguiente etapa. CL-EM (M + H⁺) m/z : calculado 459,9, encontrado 460,1, 461,1.

7-Cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-b]quinolin-2-ona

A una disolución de 7-cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-b]quinolin-2-ona (80,00 mg, 173,96 μmol , 1,00 eq) en DCM (5,00 ml), se le añadió Et₃N (52,81 mg, 521,88 μmol , 72,34 μl , 3,00 eq) a 0°C. Se añadió CLORURO DE ACRILOILO (15,74 mg, 173,96 μmol , 14,18 μl , 1,00 eq) a la mezcla lentamente a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 0,5 h. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla. Se extrajo la mezcla con DCM (3 ml*3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó la mezcla mediante CCF prep. (DCM/CH₃OH = 20:1) para proporcionar el producto deseado (70,00 mg, 133,48 μmol , rendimiento del 76,73%) como un sólido blanco. CL-EM (M + H⁺) m/z : calculado 514,14, encontrado 514,1.

7-Cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-5-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-b]quinolin-2-ona

A una disolución de 7-cloro-9-fluoro-8-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-b]quinolin-2-ona (35,00 mg, 68,10 μmol , 1,00 eq) en DCM (5,00 ml), se le añadió BBr₃ (341,21 mg, 1,36 mmol, 131,23 μl , 20,00 eq) a -78°C bajo una atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 25°C durante 2 h. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado (3 ml) a la mezcla a -78°C. Se concentró la mezcla a vacío. Se extrajo el residuo con EA (3 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó la mezcla mediante CCF prep. (DCM/CH₃OH = 15:1) para proporcionar el producto deseado (4,90 mg, 8,53 μmol , rendimiento del 12,52%) como un sólido amarillo claro. CL-EM (M + H⁺) m/z : calculado 500,12, encontrado 499,9. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,19 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,84 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,79 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, J= 16,5, 2,0 Hz, 1H), 5,73 (dd, J= 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07 - 3,48 (m, 4H), 3,29 - 3,09 (m, 4H).

EJEMPLO 3

ENSAYO BIOQUÍMICO DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de prueba se preparan como disoluciones madre 10 mM en DMSO (n.º de cat de Fisher BP-231-100). Se diluye proteína KRAS G12C 1-169 marcada con his, cargada con GDP, hasta 2 μM en tampón (Hepes 20 mM, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1 mM). Los compuestos se someten a prueba para determinar su actividad de la siguiente manera:

Se diluyen los compuestos hasta 50X la concentración de prueba final en DMSO en placas de almacenamiento de 96 pocillos. Se agitan las disoluciones madre de los compuestos con vórtex antes de su uso y se observan cuidadosamente para detectar cualquier signo de precipitación. Las diluciones son las siguientes:

- Para una concentración final de compuesto de 100 μM , los compuestos se diluyen hasta 5000 μM (5 μl de disolución madre de compuesto 10 mM + 5 μl de DMSO y se mezclan bien pipeteando.
- Para una concentración final de compuesto de 30 μM , los compuestos se diluyen hasta 1500 μM (3 μl de disolución madre de compuesto 10 mM + 17 μl de DMSO) y se mezclan bien pipeteando.
- Para una concentración final de compuesto de 10 μM , los compuestos se diluyen hasta 500 μM (2 μl de disolución madre de compuesto 10 mM + 38 μl de DMSO) y se mezclan bien pipeteando.

Se añaden 49 μl de la disolución de proteína madre a cada pocillo de una placa de PCR de 96 pocillos (n.º de cat de Fisher 1423027). Se añade 1 μl de los compuestos diluidos 50X a los pocillos apropiados en la placa de PCR usando una pipeta de 12 canales. Se mezclan las reacciones cuidadosamente y minuciosamente pipeteando hacia arriba/abajo con una pipeta multicanal de 200 μl . Se llena bien la placa con un sello de placa de aluminio y se almacena en un cajón a

temperatura ambiente durante 30 minutos, 2 horas o 24 horas. Luego se añaden 5 µl de ácido fórmico al 2% (n.º de cat. de Fisher A117) en H₂O DI a cada pocillo, seguido de mezclado con una pipeta. Luego, vuelve a sellarse la placa con un sello de aluminio y se almacena en hielo seco hasta que se analiza tal como se describe a continuación.

- 5 Los ensayos descritos anteriormente se analizan mediante espectrometría de masas según uno de los dos procedimientos siguientes:

Ensayo RapidFire/TOF:

- 10 El instrumento de EM se configura en polaridad positiva, resolución de 2 GHz y modo de masa baja (1700) y se deja equilibrar durante 30 minutos. Luego, el instrumento se calibra, se cambia al modo de adquisición y se carga el método apropiado.

- 15 Después de otro tiempo de equilibrado de 30 minutos, se ejecuta un lote de blanco (es decir, tampón) para garantizar que el equipo funcione correctamente. Las muestras se descongelan a 37°C durante 10 minutos, se centrifugan brevemente y se transfieren a la mesa de trabajo. Se realizan adiciones conocidas en los pocillos A1 y H12 con 1 µl de péptido patrón interno 500 µM y las placas se centrifugan a 2000 x g durante 5 minutos. A continuación, se ejecuta el método y se registran las masas de cada pocillo individual.

- 20 Las masas (para las que se desean datos de integración) de cada pocillo se pegan en el mapa de placas y se exportan del análisis. También se exportan masas para los patrones internos. Se extraen los datos a 50 ppm para el estado de carga +19 y se asigna la identidad del pocillo A1 usando adiciones conocidas de patrón interno y se integra. Los datos máximos se exportan como una lista de TOF y las etapas anteriores se repiten individualmente, para los estados de carga +20, 21, 22, 23, 24 y 25.

- 25 Ensayo Q-Exactive:

Las masas y las intensidades de los picos de las especies de proteína KRAS con G12C se miden usando un sistema Dionex RSLCnano (Thermo Scientific) conectado a un espectrómetro de masas Q Exactive Plus (Thermo Scientific).

- 30 Se cargan 20 ml de muestra en una columna Aeris™ 3,6 µm WIDEPORE C4 200 Å, LC Column 50 x 2,1 mm mantenida a 40°C a una velocidad de flujo de 600 µl min⁻¹ con el 20% de disolvente A (ácido fórmico al 0,1% en H₂O) y el 80% de disolvente B (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo). Las condiciones de cromatografía de líquidos son el 20% de disolvente B durante 1 min, del 20% al 60% de disolvente B durante 1,5 min, del 60% al 90% de disolvente durante 0,5 min, el 90% de disolvente B durante 0,2 min, del 90% al 20% de disolvente B durante 0,2 min, y luego se equilibró durante 1,6 min antes de la siguiente inyección de muestra. La velocidad de flujo se mantiene a 600 µl min⁻¹ durante todo el análisis de la muestra.

- 40 El espectrómetro de masas funciona en modo de perfil a una resolución de 17500, 5 microbarridos, usando un tiempo de inyección máximo de 50 ms y un objetivo de AGC de 1e6, y se registra un intervalo de masa completo de 800-1850 m/z. El gas de captura de HCD está optimizado para una máxima sensibilidad para proteínas intactas. El método de ionización es la ionización por electropulverización, que usa un voltaje de pulverización de 4 kV, un flujo de gas envolvente ajustado a 50 ua, un flujo de gas auxiliar ajustado a 10 ua y flujo de gas de barrido ajustado a 1 ua. La temperatura de transferencia capilar de iones fue de 320°C y el nivel de RF de la lente S se estableció en 50 voltios.
- 45 Se usó el software Protein Deconvolution (Thermo Scientific) para deconvolucionar las envolturas de carga de las especies de proteínas en las muestras.

- Los datos se analizan usando el paquete de deconvolución de proteínas Thermo. Brevemente, la envoltura de carga para cada especie observada se deconvoluciona cuantitativamente para determinar la masa y la intensidad de cada especie original (proteína modificada o no modificada). Se calcula el % de modificación basándose en las intensidades de pico deconvolucionadas.

Otros análisis *in vitro* son los siguientes:

- 55 Inhibición del crecimiento celular:

La capacidad de los compuestos objeto de inhibir el crecimiento celular mediado por RAS se evalúa y demuestra de la siguiente manera. Se siembran células que expresan RAS de tipo natural o mutante en placas de 96 pocillos de fondo blanco transparente a una densidad de 5.000 células por pocillo. Se permite que las células se adhieran durante aproximadamente 2 horas después de la siembra en placa antes de añadir un compuesto divulgado en el presente documento. Después de determinadas horas (por ejemplo, 24 horas, 48 horas o 72 horas de crecimiento celular), se determina la proliferación celular midiendo el contenido de ATP total usando el reactivo Cell Titer Glo (Promega) según las instrucciones del fabricante. Se determinan las CE₅₀ de proliferación analizando las respuestas a la dosis de compuesto de 8 puntos a intervalos semilogarítmicos que disminuyen desde 100 µM.

65

Inhibición de la transducción de señalización mediada por RAS:

La capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento de inhibir la señalización mediada por RAS se evalúa y demuestra de la siguiente manera. Se tratan células que expresan RAS de tipo natural o mutante (tal como G12C, G12V o G12A) con o sin (células de control) un compuesto objeto. La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos objeto se demuestra por una disminución del nivel de equilibrio de MEK fosforilada, ERK fosforilada, RSK fosforilada y/o unión a Raf en células tratadas con uno o más de los compuestos objeto en comparación con las células de control.

Se someten a prueba los compuestos de estructura (I) a modo de ejemplo, incluyendo los compuestos a modo de ejemplo de la tabla 1, según los métodos anteriores y se encuentra que se unen covalentemente a G12C de KRAS en una extensión de al menos aproximadamente el 5% después de 2 horas de incubación (es decir, se encontró que al menos aproximadamente el 5% de la proteína presente en el pocillo estaba unida covalentemente al compuesto de prueba). Los resultados de los compuestos a modo de ejemplo se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2

Actividad de compuestos representativos de estructura (I)

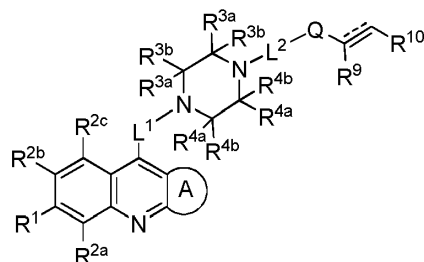
N.º	% de unión	N.º	% de unión
1	++	19	+

+ indica actividad de unión de hasta el 50%

++ indica actividad de unión mayor del 50%

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I')

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en la que:

A es un anillo carbocíclico, heterocíclico o de heteroarilo;

L¹ es un enlace;

L² es un enlace;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilaminilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo, ácido borónico, -OC(=O)R, fosfato, fosfoalcoxilo o alquilcarboniloxilo C₁-C₆, o combinaciones de los mismos, en el que R es alquilo C₁-C₆;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilaminilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilo, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

≡≡≡ representa un doble o triple enlace;

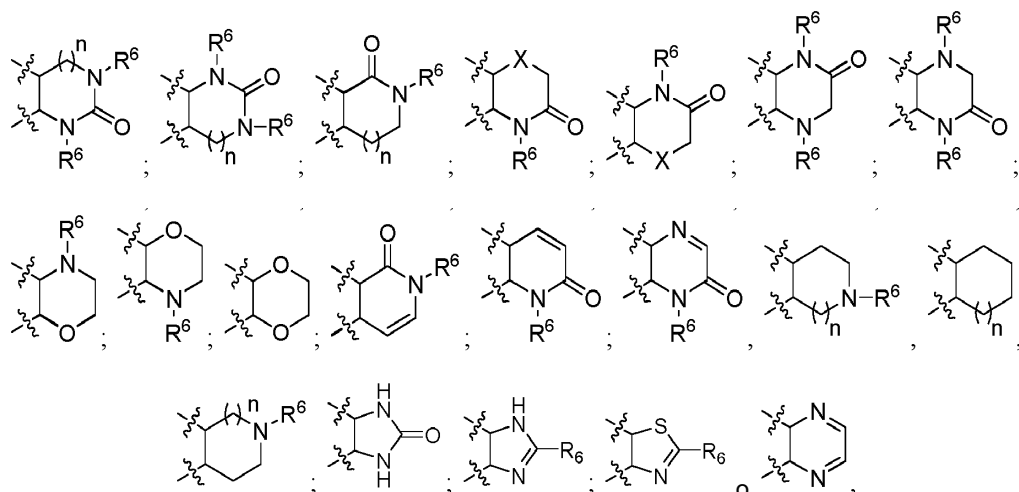
Q es -C(=O)-; y

cuando ≡≡ es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; y

cuando ≡≡≡ es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5, 6 ó 7 miembros.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A tiene una de las siguientes estructuras:



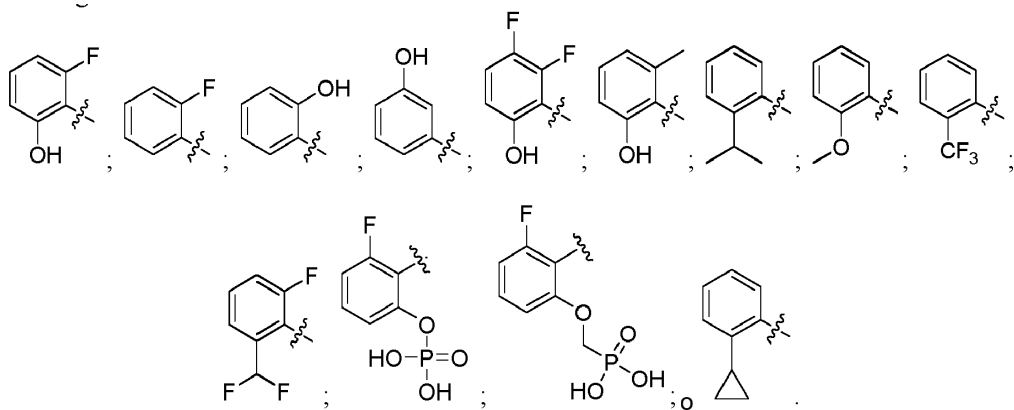
en las que:

R⁶ es, en cada aparición, independientemente H, halo, amino, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

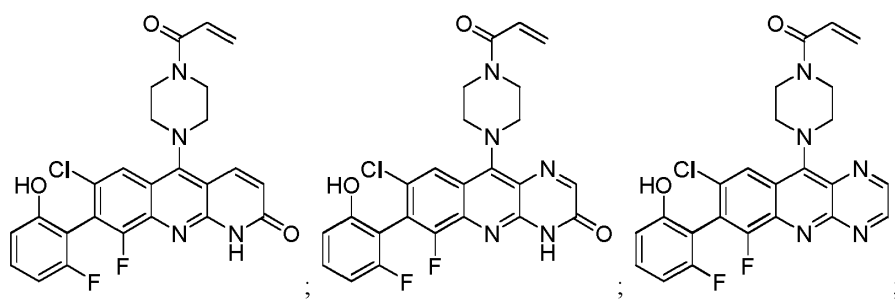
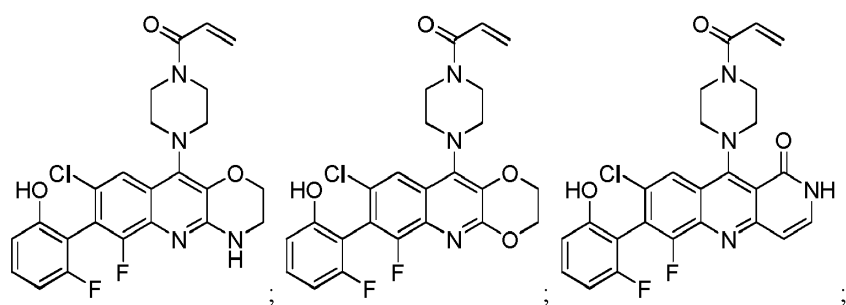
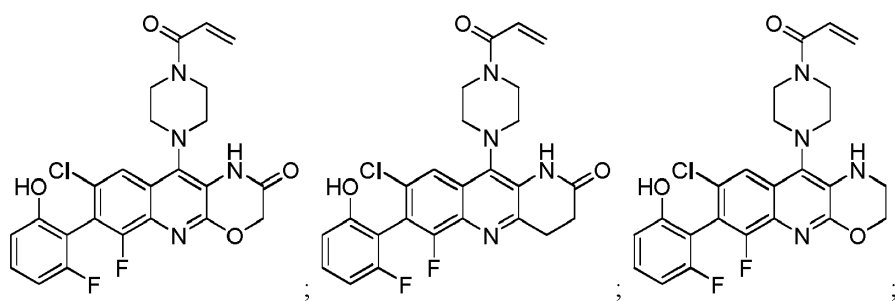
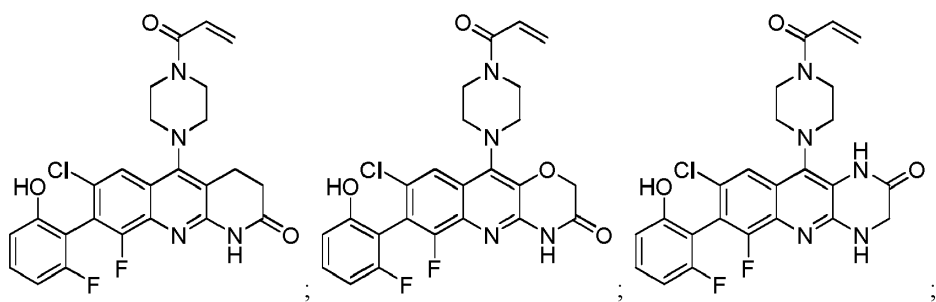
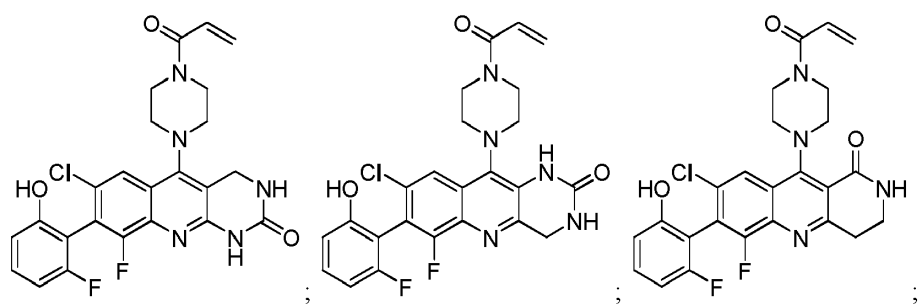
X es O o CH₂; y

n es 0, 1 ó 2.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ está sustituido con fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo o metoxilo, o combinaciones de los mismos.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ tiene una de las siguientes estructuras:

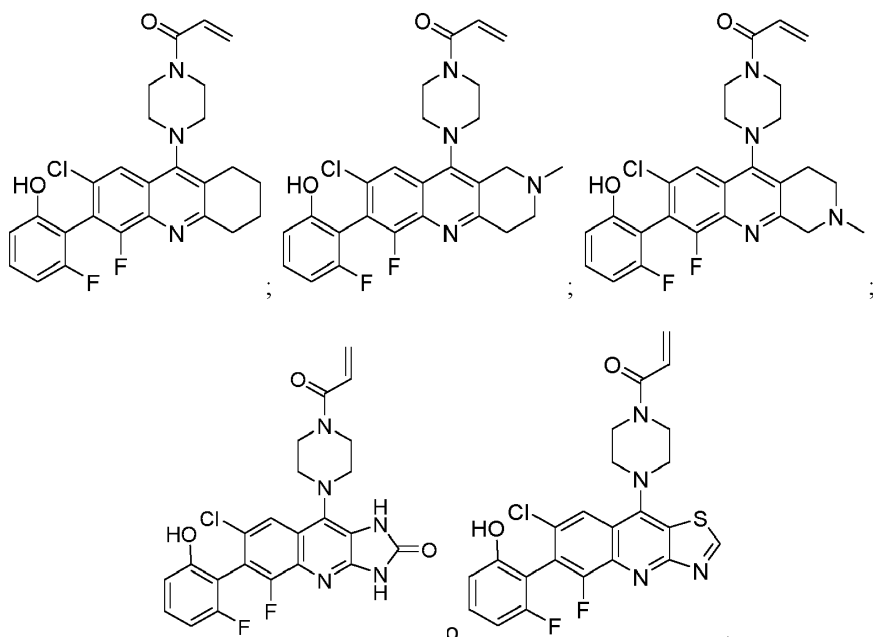


6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^{2c} es H.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente halo, haloalquilo, alquilo o alcoxilo.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^{2a} es fluoro, cloro o metoxilo.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^{2b} es cloro, fluoro o CF₃.
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son cada uno H.
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



5

10



- 5 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11
y un portador farmacéuticamente aceptable.
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o composición farmacéutica según la
reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 10 14. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en los que el cáncer es un
cáncer hematológico, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

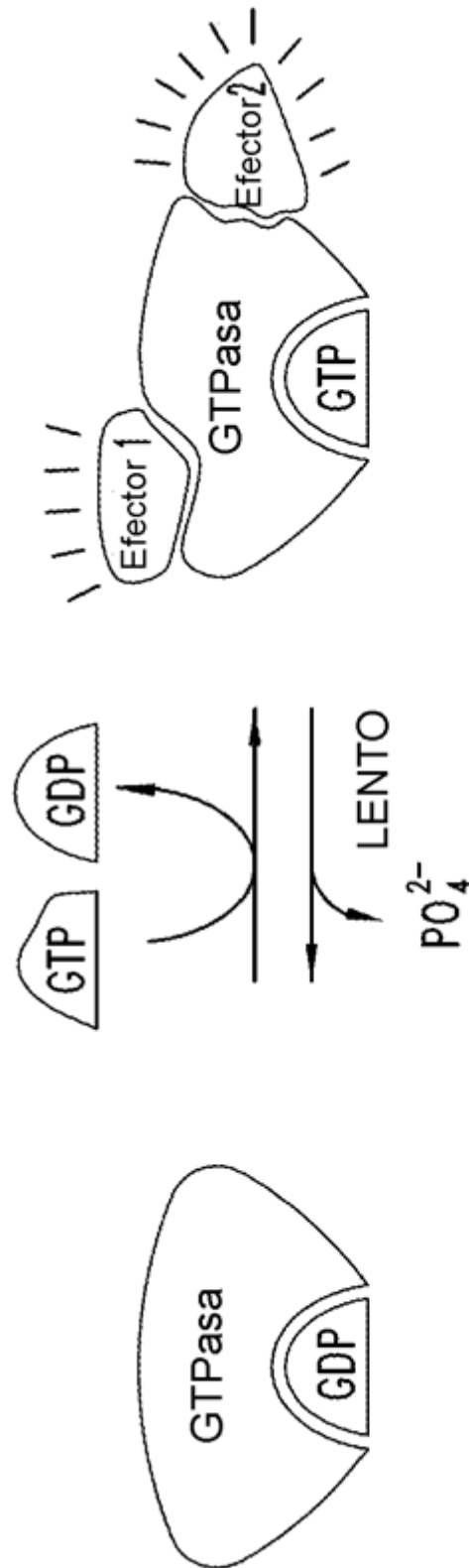


FIG. 1

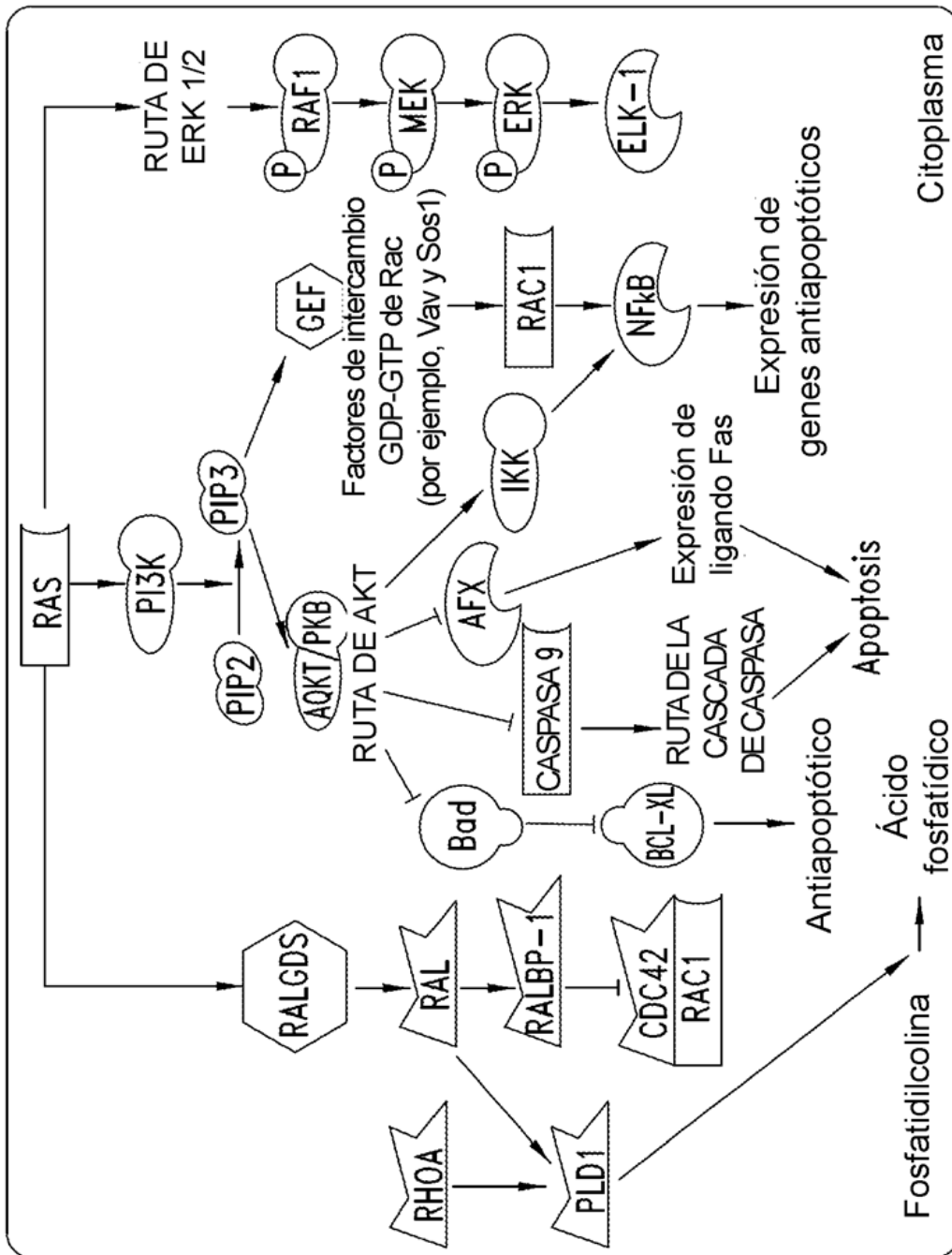


FIG. 2

Oncogén	Tipo de tumor	Frecuencia de mutación acumulada (todos los tumores)
Bcr–Abl	90% LMC	<1%
EGFR	10% CPCNP	<5%
ALK	5% CPCNP	<1%
B–Raf	66% Melanoma	<5%
Flt3	25% LMA	<1%
PI3k α	25% mama; 25% endometrio; 15% CCR	15–20%
K–Ras	>80% páncreas; >40% colon >20% pulmón	~20%

FIG. 3