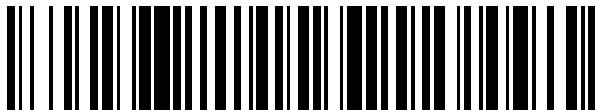


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 928 576**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2018 PCT/US2018/050044**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2019 WO19051291**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2018 E 18778775 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2022 EP 3679040**

(54) Título: **Inhibidores de KRAS G12C y métodos de uso de los mismos**

(30) Prioridad:

08.09.2017 US 201762556223 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2022

(73) Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

(72) Inventor/es:

**LANMAN, BRIAN ALAN;
BOOKER, SHON;
GOODMAN, CLIFFORD;
REED, ANTHONY B.;
LOW, JONATHAN D.;
WANG, HUI-LING;
CHEN, NING;
MINATTI, ANA ELENA;
WURZ, RYAN y
CEE, VICTOR J.**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 928 576 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 de KRAS G12C y métodos de uso de los mismos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato electrónico. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado A-2202-US-NP_SeqList_090618_ST25.txt, creado el 7 de septiembre de 2018, que tiene un tamaño de 15,13 kb. La información en el formato electrónico del listado de secuencias se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

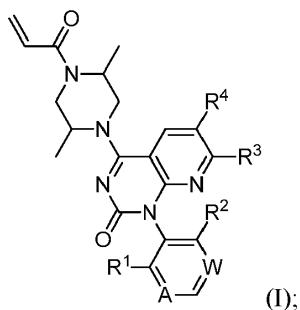
La presente invención se refiere a compuestos capaces de actuar como inhibidores del mutante KRAS G12C, y a composiciones que incluyen compuestos que son inhibidores del mutante KRAS G12C. Los compuestos y composiciones se pueden usar para inactivar el mutante KRAS G12C y para tratar diversas enfermedades. Un ejemplo de un área en la que tales compuestos pueden usarse es en el tratamiento de afecciones oncológicas.

ANTECEDENTES

Las mutaciones del gen KRAS son comunes en el cáncer de páncreas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de vesícula biliar, el cáncer de tiroides, y el cáncer de las vías biliares. Las mutaciones de KRAS 15 también se observan en alrededor del 25% de los pacientes con NSCLC, y algunos estudios han indicado que las mutaciones de KRAS son un factor de pronóstico negativo en pacientes con NSCLC. Recientemente, se descubrió que las mutaciones del homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS) V-Ki-ras2 confieren resistencia a las terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el cáncer colorrectal; en consecuencia, el estado mutacional de KRAS puede proporcionar información importante antes de la prescripción de 20 la terapia con TKI. En conjunto, existe la necesidad de nuevos tratamientos médicos para pacientes con cáncer de páncreas, adenocarcinoma de pulmón, o cáncer colorrectal, especialmente aquellos a quienes se les ha diagnosticado cánceres caracterizados por una mutación de KRAS, e incluyendo aquellos que han progresado tras la quimioterapia.

SUMARIO

En un aspecto de la presente invención, una realización comprende un compuesto que tiene una estructura de fórmula 25 (I) en la que



A es independientemente N o CH;

30 W es independientemente N o CH;

en la que uno o ambos de A y W es N;

R¹ y R² son independientemente un alquilo de C₁₋₆ ramificado o lineal;

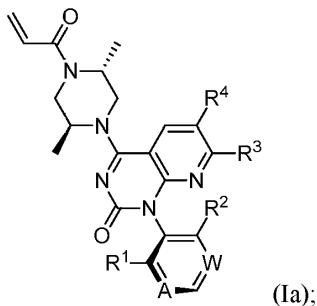
R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁵;

R⁵ se selecciona independientemente de uno o más halo, -OH, o NH₂;

35 R⁴ es halo; o

un estereoisómero del mismo; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto de la realización 1 que tiene una estructura de fórmula (Ia)



o

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la realización 1 o 2, en el que A es N.

El compuesto de la realización 1 o 2, en el que A es CH.

El compuesto de la realización 1 o 2, en el que W es N.

El compuesto de la realización 1 o 2, en el que W es CH.

- 10 El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que R¹ es CH₃.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que R¹ es CH(CH₃)₂.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que R² es CH₃.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que R² es CH(CH₃)₂.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que R⁵ es halo.

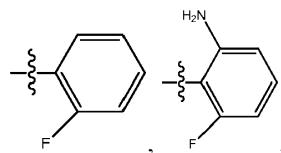
- 15 El compuesto de la realización 11, en el que R⁵ es F.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que R⁵ es -OH.

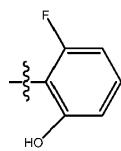
El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que R⁵ es -NH₂.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que R³ es

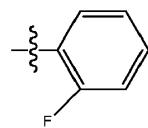
20



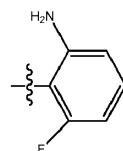
o



- 25 El compuesto de la realización 15, en el que R³ es

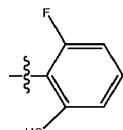


El compuesto de la realización, 15 en el que R³ es



5

El compuesto de la realización 15, en el que R³ es



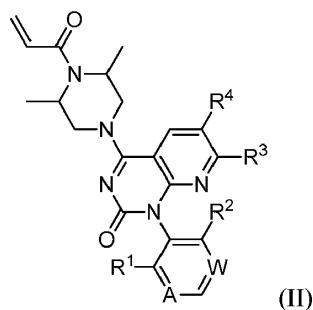
10

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que R⁴ es halo.

El compuesto de la realización 19, en el que R⁴ es Cl.

El compuesto de la realización 19, en el que R⁴ es F.

15 En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura de fórmula (II)



en la que

20 A es independientemente N o CH;

W es independientemente N o CH;

en la que uno o ambos A y W es N;

R¹ y R² son independientemente un alquilo de C₁₋₆ ramificado o lineal;

R³ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R⁵;

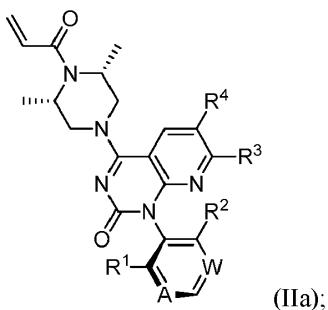
25 R⁵ se selecciona independientemente de uno o más halo, -OH, o NH₂; y

R⁴ es halo; o

o un estereoisómero del mismo; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

Un compuesto de la realización 22, que tiene una estructura de fórmula (IIa)

5



o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El compuesto de la realización 22 o 23, en el que A es N.

El compuesto de la realización 22 o 23, en el que A es CH.

El compuesto de la realización 22 o 23, en el que W es N.

El compuesto de la realización 22 o 23, en el que W es CH.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-27, en el que R¹ es CH₃.

15 El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-27, en el que R¹ es CH(CH₃)₂.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-29, en el que R² es CH₃.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-29, en el que R² es CH(CH₃)₂.

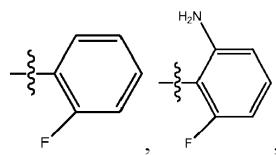
El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-31, en el que R⁵ es halo.

El compuesto de la realización 32, en el que R⁵ es F.

20 El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-31, en el que R⁵ es -OH.

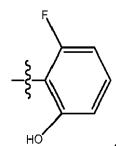
El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-31, en el que R⁵ es -NH₂.

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-31, en el que R³ es

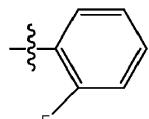


25

o

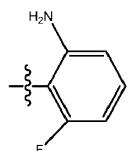


El compuesto de la realización 36, en el que R³ es



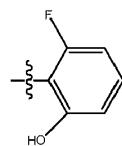
5

El compuesto de la realización 36, en el que R³ es



10

El compuesto de la realización 36, en el que R³ es



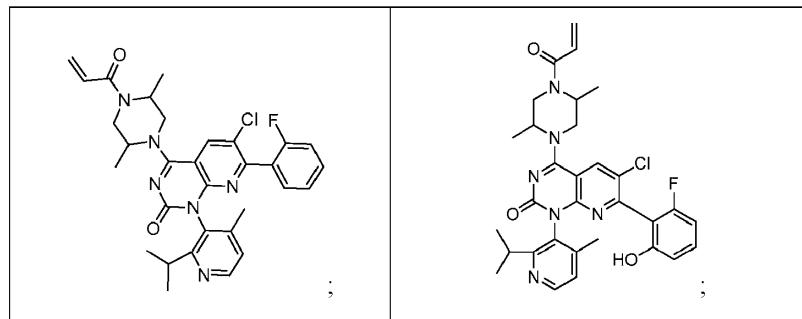
15 El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 22-39, en el que R⁴ es halo.

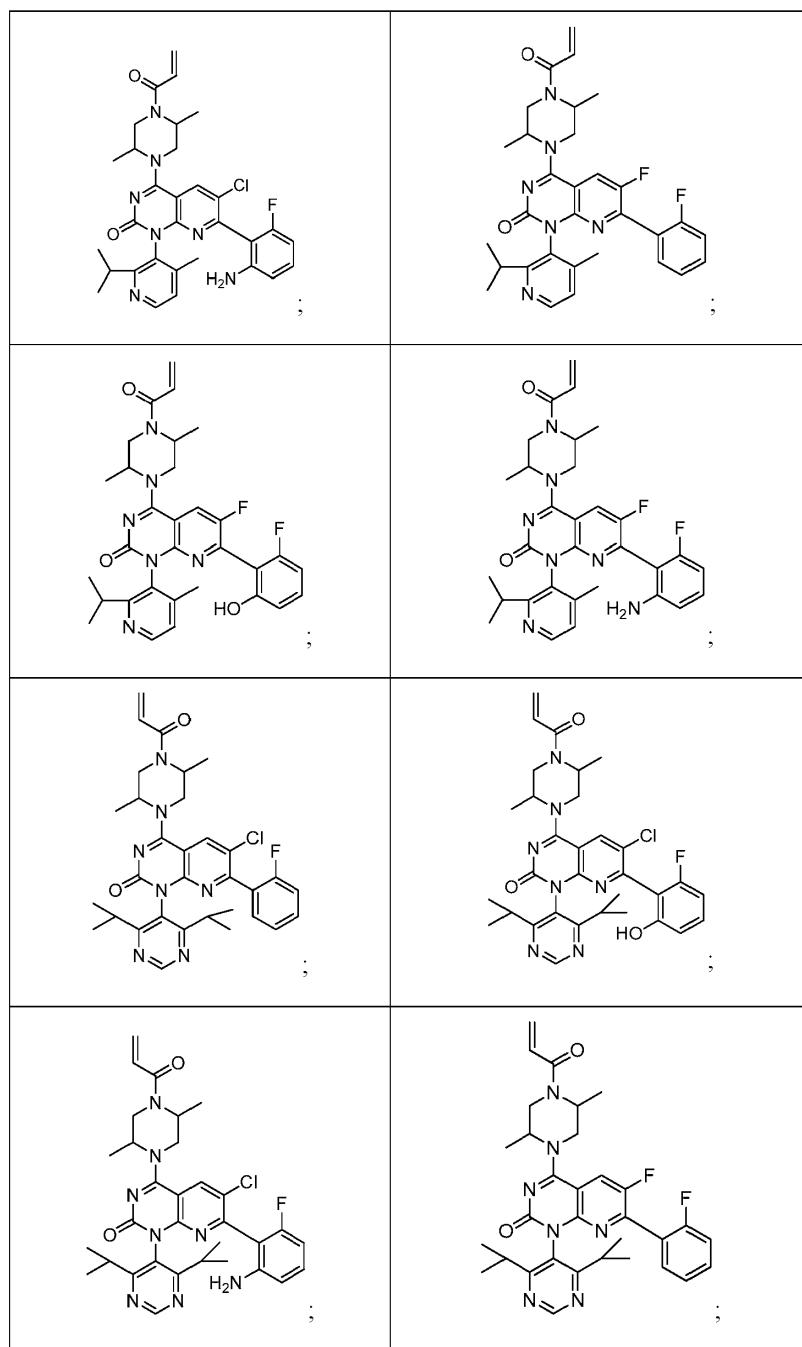
El compuesto de la realización 40, en el que R⁴ es Cl.

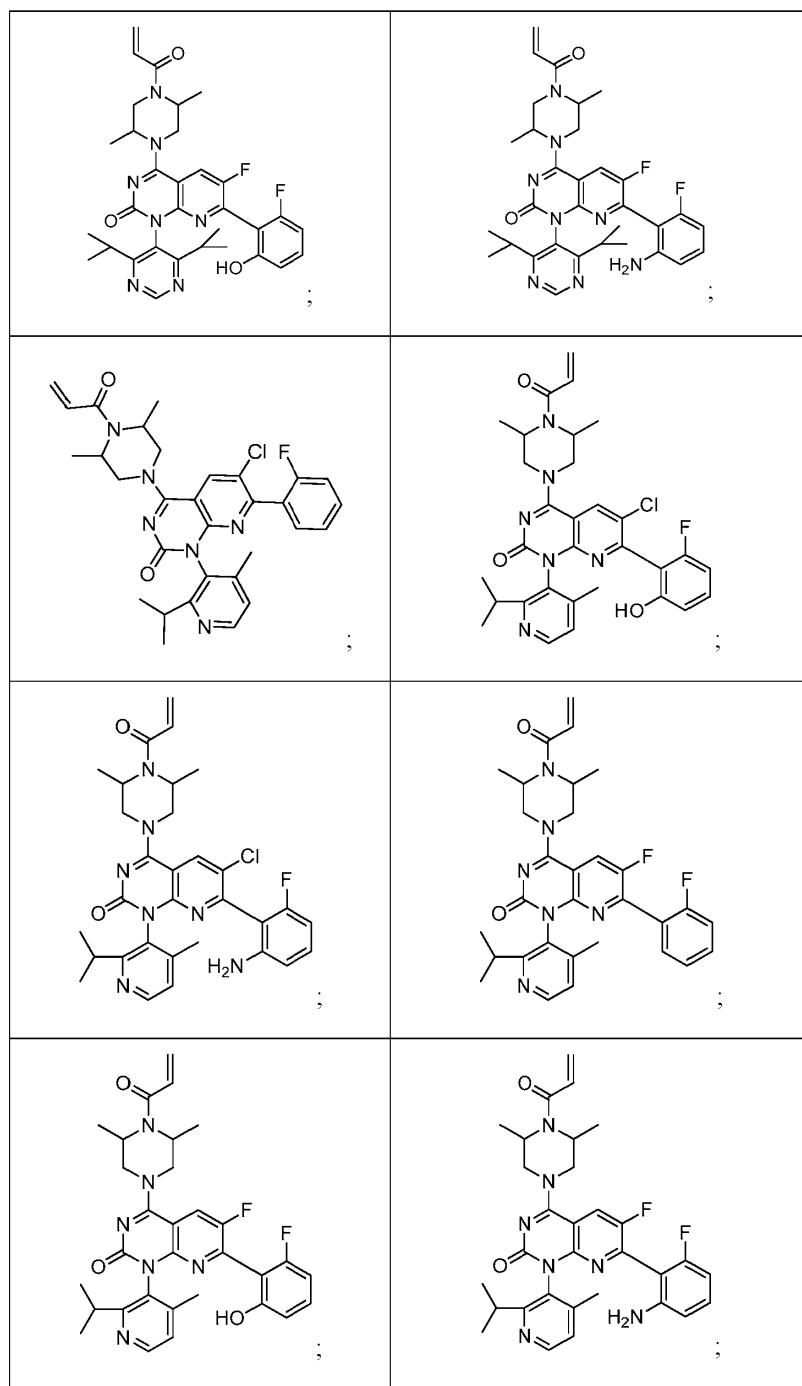
El compuesto de la realización 40, en el que R⁴ es F.

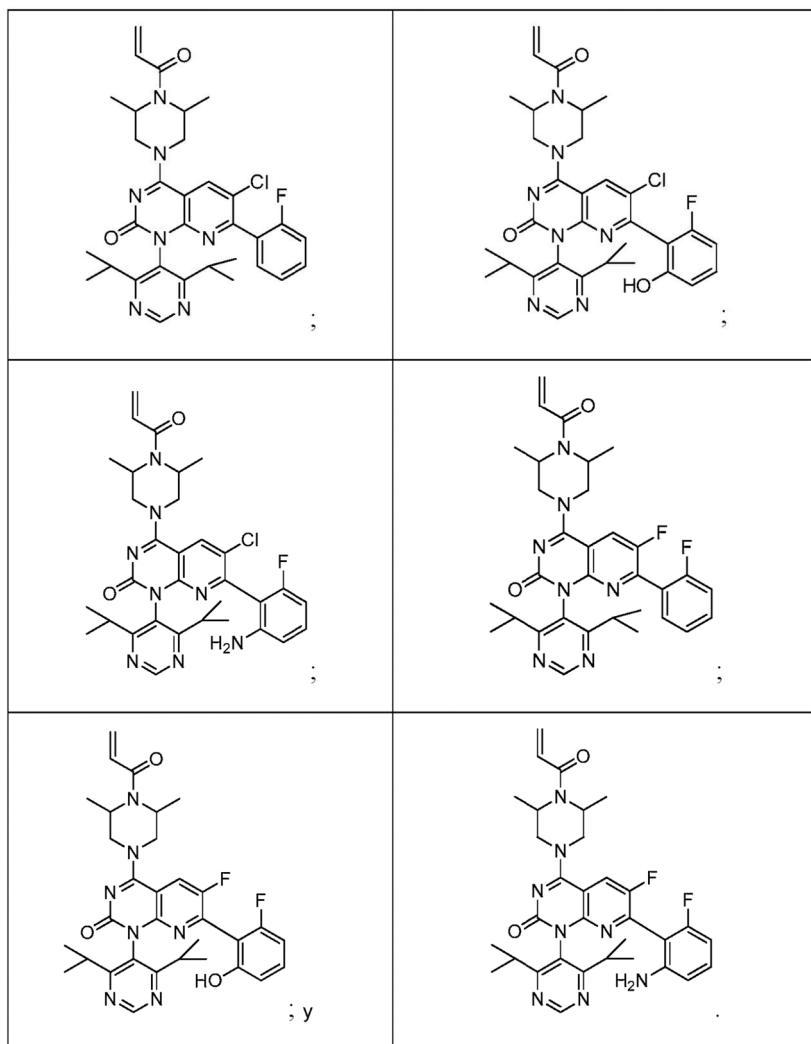
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura seleccionada de:

20



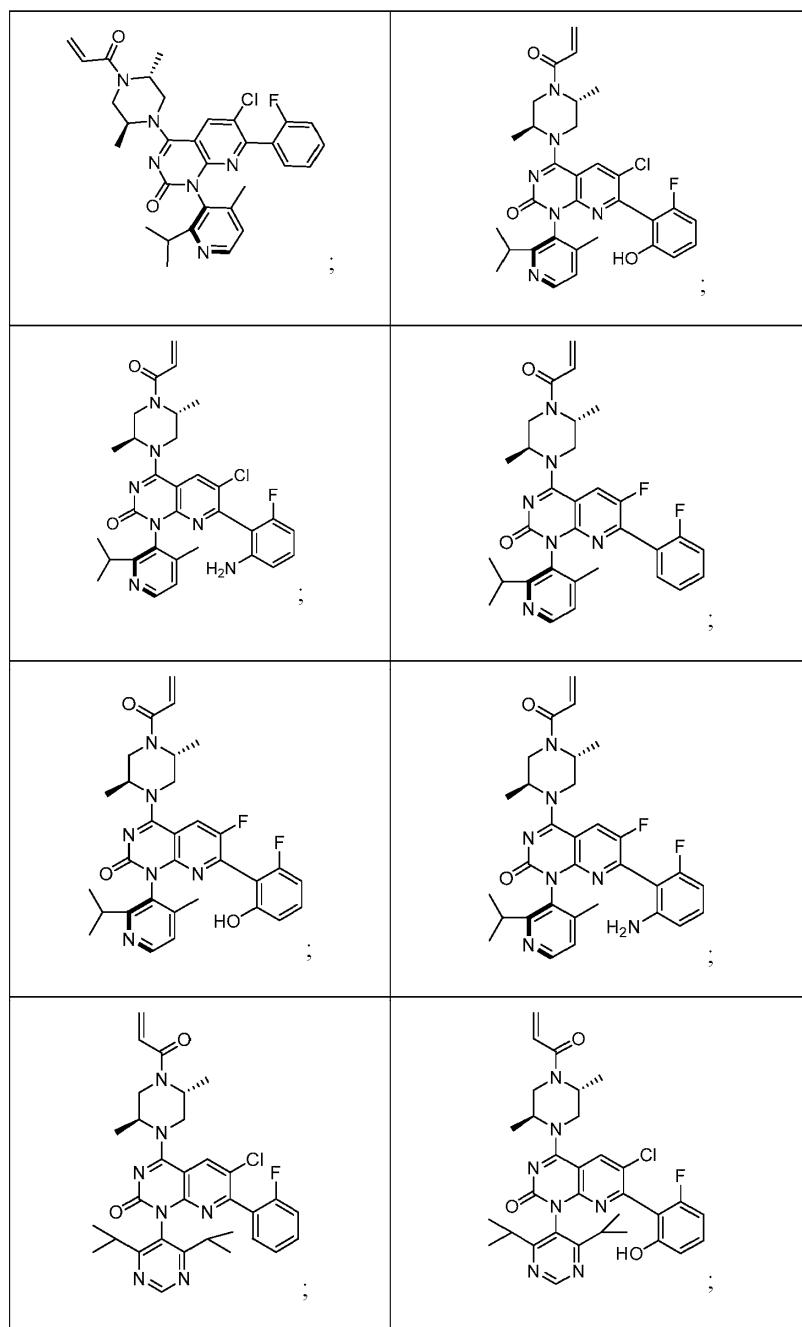


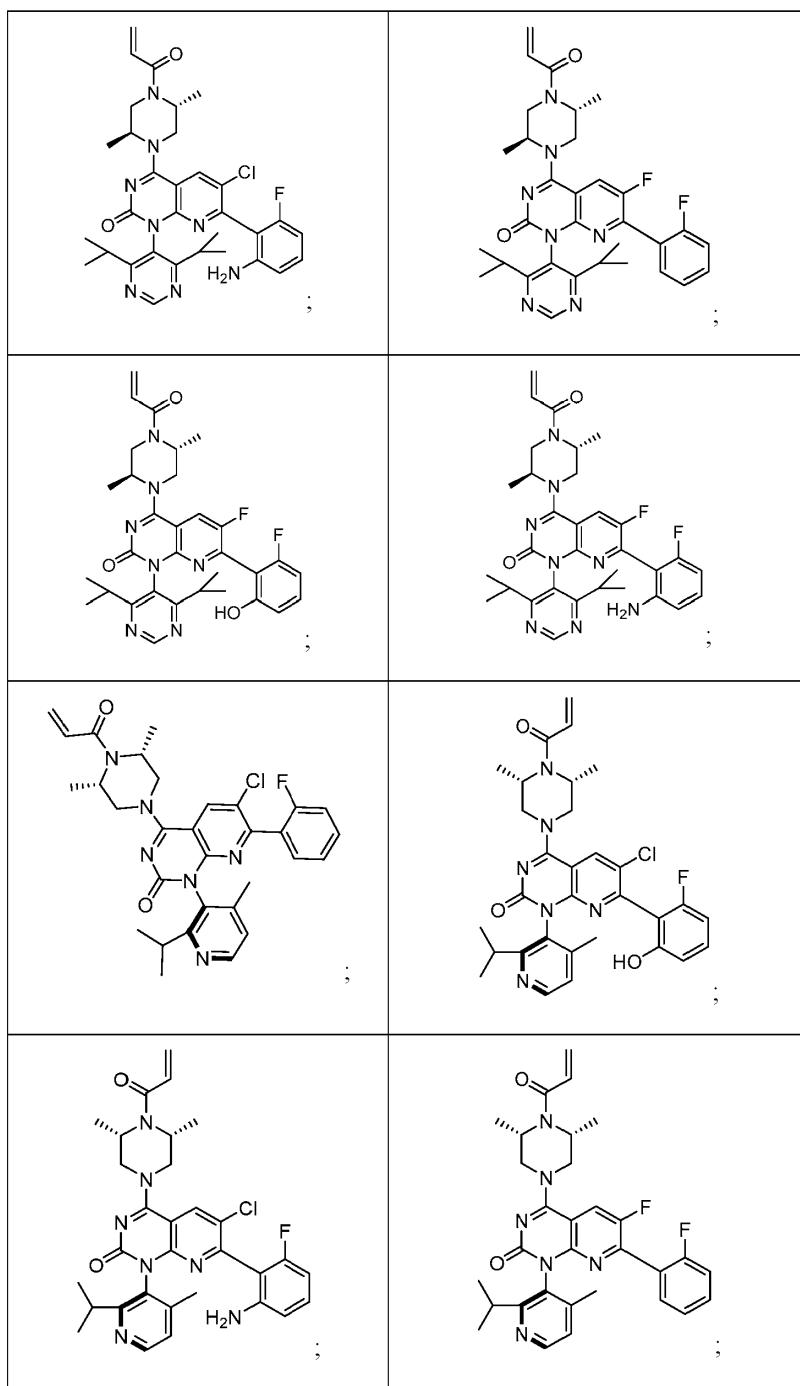


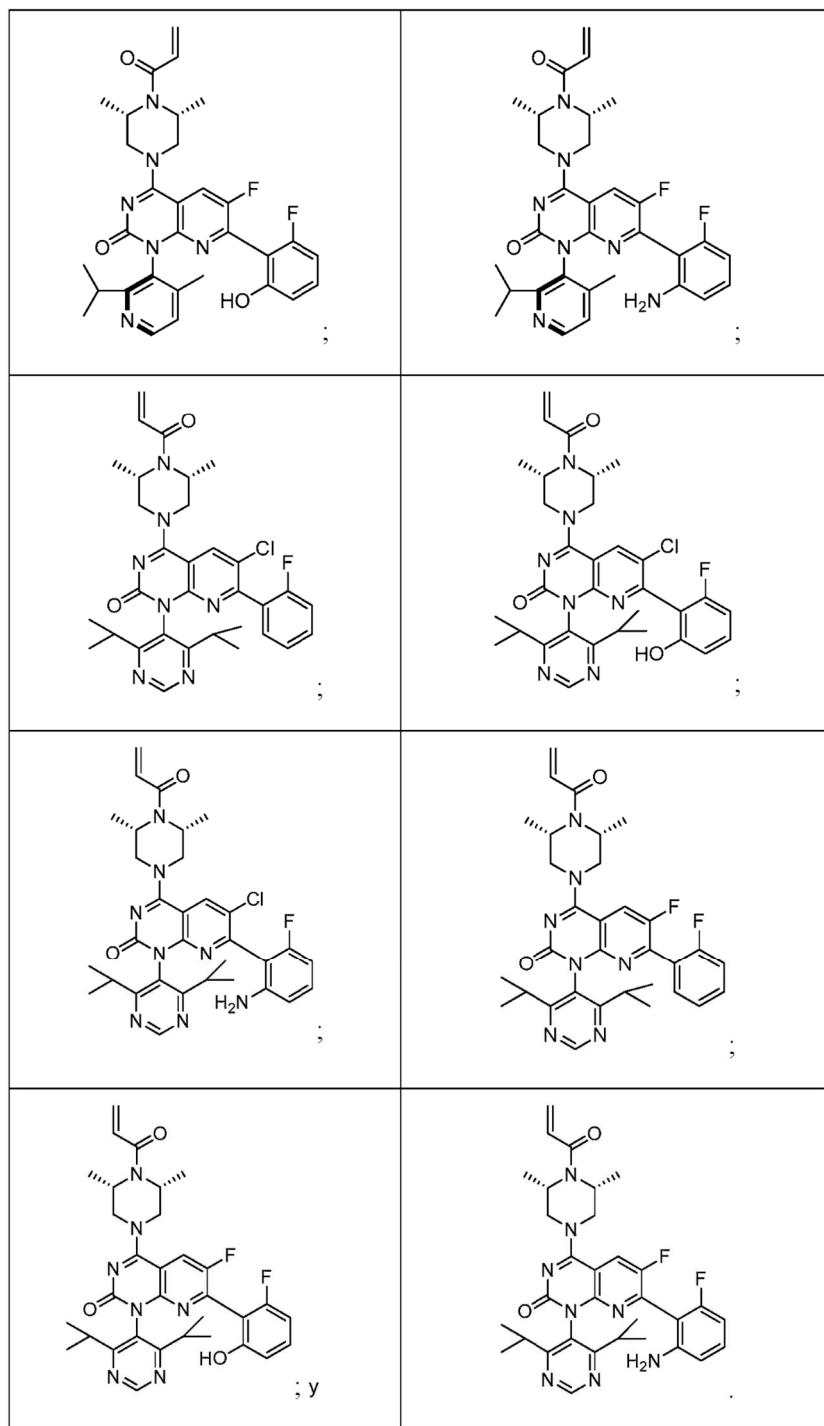


o un estereoisómero del mismo; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

- 5 En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura seleccionada de:



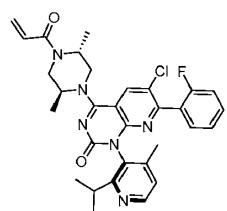




El compuesto de la realización 44 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

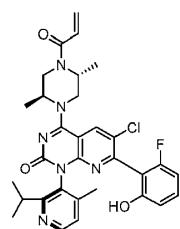
5 En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-45 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura



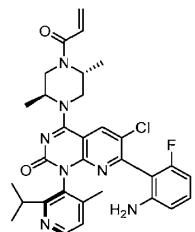
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

5



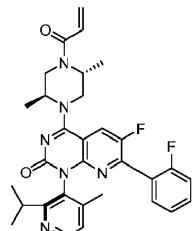
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

10



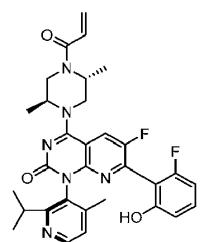
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

15



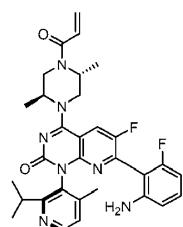
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

20



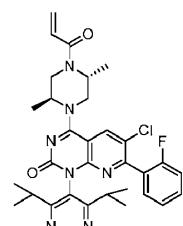
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

5



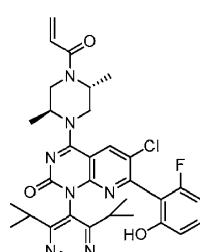
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

10



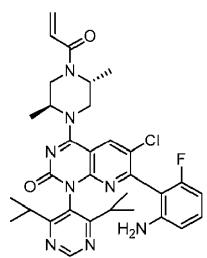
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

15



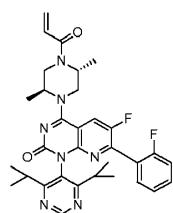
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

20



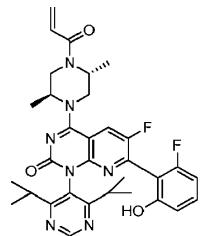
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

5



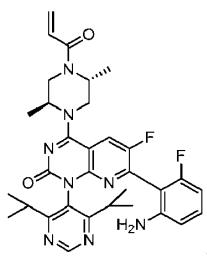
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

10



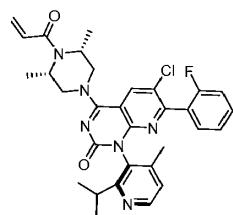
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

15



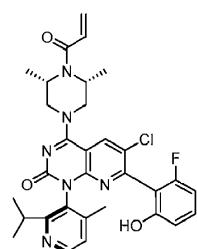
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

20



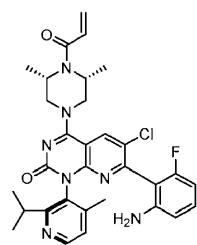
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

5



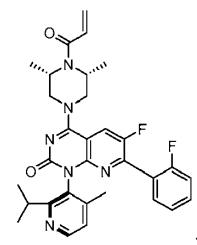
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

10



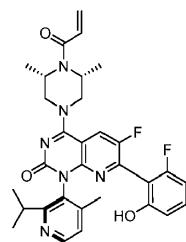
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

15



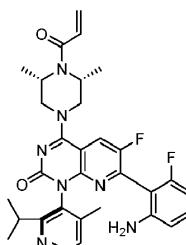
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

20



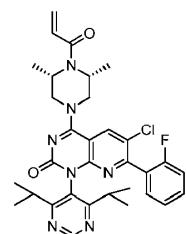
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

5



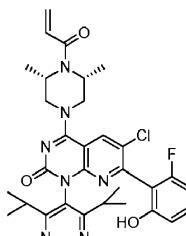
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

10



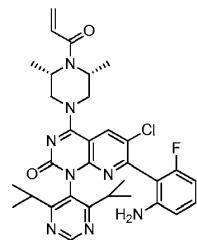
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

15



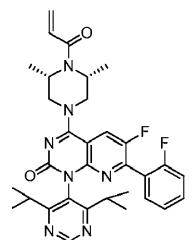
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

20



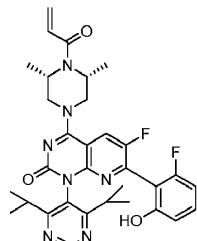
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

5



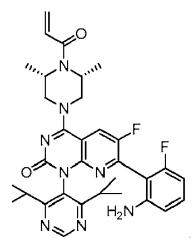
En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

10



En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un compuesto que tiene una estructura

15



En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 47 a 70 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-45 y 47-71 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un método in vitro para inhibir KRAS G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-45 y 47-71 o la composición de realización 46 o 72. Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

En otro aspecto de la presente invención, otra realización de la presente invención comprende un método para tratar cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-45 y 47-71 o la composición de la realización 46 o 72.

10 El método de la realización 74, en el que el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.

Se exponen aquí muchas otras realizaciones del compuesto de Fórmulas I, Ia, II y IIa.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, el tautómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, el estereoisómero de cualquiera de los anteriores, o la mezcla de los mismos según una cualquiera de las realizaciones.

15 Los compuestos descritos aquí pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos proporcionados se pueden formular en una formulación farmacéutica que comprende un compuesto descrito aquí y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 También se proporciona un método para inhibir KRAS G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto o composición descritos aquí. Además, se proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición descritos aquí. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.

Otros objetos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Abreviaturas: Las siguientes abreviaturas pueden ser utilizadas aquí:

AcOH	ácido acético
ac o ac.	Acuoso
BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
cpme	ciclopentilo metil éter
DCE	1,2-dicloroetano
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DCM	Diclorometano
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dppf, DPPF o dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq o eq. o equiv.	Equivalente
ESI o ES	ionización por electropulverización

ES 2 928 576 T3

Et	Etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
g	Gramos
h	Hora
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
iPr	isopropílico
iPr ₂ NET o DIPEA	N-etil diisopropilamina (base de Hünig)
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
KOAc	acetato de potasio
reactivo de Lawesson	2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano, 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro
LC MS, LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía de líquidos - espectroscopía de masas
LG	Grupo saliente (por ejemplo, halógeno, mesilato, triflato)
LHMDS o LiHMDS	hexametildisilazida de litio
m/z	masa dividida por carga
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Met	Especies metálicas para acoplamiento cruzado (por ejemplo, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
MS	espectros de masas
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
n-BuLi	n-butillitio
NCS	N-clorosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencildenacetona)dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
Ph	Fenilo
PR o PG o Grupo prot.	grupo protector

rbf	matraz de fondo redondo
RP-HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión de fase inversa
RT o rt	temperatura ambiente
sat. o satd.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPhos Pd G3 o SPhos G3	(2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBTU	tetrafluoroborato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)uronio
t-BuOH	terc-butanol
TEA o Et ₃ N	Trimetilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta

El uso de los términos “un”, “una”, “el/la”, y referencias similares, en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones), debe interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera. La enumeración de los intervalos de valores aquí pretende servir simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo, a menos que se indique aquí de otra manera, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente aquí. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado aquí, pretende ilustrar mejor la invención, y no es una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

Como se usa aquí, el término “alquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados de C1-C8 de cadena lineal y ramificados, incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y 2-ethylbutilo. El término Cm-n significa que el grupo alquilo tiene “m” a “n” átomos de carbono. El término “alquieno” se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Un grupo alquilo (por ejemplo, metilo) o alquieno (por ejemplo, -CH₂-) puede estar sustituido con uno o más, y normalmente uno a tres, de seleccionados independientemente, por ejemplo halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino, -alquilo de C1-8, -alquenilo de C2-8, -alquinilo de C2-8, -NC, amino, -CO₂H, -CO₂(alquilo de C1-C8), -OCO(alquilo de C1-C8), -cicloalquilo de C3-C10, -heterocicloalquilo de C3-C10, -arilo de C5-C10 y -heteroarilo de C5-C10. El término “haloalquilo” se refiere específicamente a un grupo alquilo en el que al menos uno, por ejemplo uno a seis, o todos los hidrógenos del grupo alquilo están sustituidos por átomos de halógeno.

Los términos “alquenilo” y “alquinilo” indican un grupo alquilo que además incluye un doble enlace o un triple enlace, respectivamente.

Como se usa aquí, el término “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo. El término “alcoxi” se define como -OR, en el que R es alquilo.

Como se usa aquí, el término “amino” o “amina” se refiere indistintamente a un grupo -NR₂, en el que cada R es, por ejemplo, H o un sustituyente. En algunas realizaciones, el grupo amino se sustituye adicionalmente para formar un ion amonio, por ejemplo NR₃⁺. Los restos de amonio se incluyen específicamente en la definición de “amino” o “amina”. Los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, un alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amida, o carboxilato. Un grupo R puede estar sustituido adicionalmente, por ejemplo, con uno o más, por ejemplo de uno a cuatro, grupos seleccionados de halo, ciano, alquenilo, alquinilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, urea, carbonilo, carboxilato, amina, y amida. Un grupo “amida” o “amido” se refiere indistintamente a un grupo similar a una amina o un grupo amino pero que además incluye un -C(O), por ejemplo -C(O)NR₂. Algunos grupos amino o amido contemplados (algunos con grupos alquieno opcionales, por ejemplo alquieno-amino o alquieno-amido) incluyen -CH₂NH₂, -CH(CH₃)NH₂, -CH(CH₃)₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHCH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHfenilo, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OH, -CH₂NHCH₂CO₂H, y -CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃.

Colectivamente, los anticuerpos forman una familia de proteínas plasmáticas conocidas como inmunoglobulinas, y comprenden dominios de inmunoglobulina. (Janeway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4^a ed., Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, 1999). Como se usa aquí, el término "anticuerpo" se refiere a una proteína que tiene un formato de inmunoglobulina convencional, que comprende cadenas pesadas y ligeras, y que comprende regiones variables y constantes. Por ejemplo, un anticuerpo puede ser una IgG que es una estructura "en forma de Y" de dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una cadena "ligera" (que normalmente tiene un peso molecular de alrededor de 25 kDa) y una cadena "pesada" (típicamente que tiene un peso molecular de alrededor de 50-70 kDa). Un anticuerpo tiene una región variable y una región constante. En los formatos de IgG, la región variable generalmente tiene alrededor de 100-110 o más aminoácidos, comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR), es principalmente responsable del reconocimiento de抗ígenos, y varía sustancialmente entre otros anticuerpos que se unen a diferentes抗ígenos. La región constante permite que el anticuerpo reclute células y moléculas del sistema inmunitario. La región variable está formada por las regiones N-terminales de cada cadena ligera y cadena pesada, mientras que la región constante está formada por las porciones C-terminales de cada una de las cadenas pesada y ligera. (Janeway et al., "Structure of the Antibody Molecule and the Immunoglobulin Genes", Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4^a ed. Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, (1999)).

La estructura general y las propiedades de las CDR de anticuerpos se han descrito en la técnica. Brevemente, en un armazón de anticuerpo, las CDR están incrustadas dentro de un marco en la región variable de la cadena pesada y ligera, en el que constituyen las regiones en gran parte responsables de la unión y el reconocimiento del抗ígeno.

Una región variable normalmente comprende al menos tres CDR de cadena pesada o ligera (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, Maryland.; véase también Chothia y Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883), dentro de una región marco (regiones marco designadas 1-4, FR1, FR2, FR3 y FR4, por Kabat et al., 1991; véase también Chothia y Lesk, 1987, más arriba).

Los anticuerpos pueden comprender cualquier región constante conocida en la técnica. Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como mu, delta, gamma, alfa, o épsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, respectivamente. IgG tiene varias subclases, que incluyen, pero no se limitan a, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. IgM tiene subclases, que incluyen, pero no se limitan a, IgM1 e IgM2. Las realizaciones de la presente descripción incluyen todas esas clases o isotipos de anticuerpos. La región constante de cadena ligera puede ser, por ejemplo, una región constante de cadena ligera de tipo kappa o lambda, por ejemplo una región constante de cadena ligera de tipo kappa o lambda humana. La región constante de cadena pesada puede ser, por ejemplo, una región constante de cadena pesada de tipo alfa, delta, épsilon, gamma, o mu, por ejemplo una región constante de cadena pesada humana de tipo alfa, delta, épsilon, gamma, o mu. Por consiguiente, en realizaciones ejemplares, el anticuerpo es un anticuerpo de isotipo IgA, IgD, IgE, IgG, o IgM, incluyendo cualquiera de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

El anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una secuencia que es sustancialmente similar a un anticuerpo natural producido por un mamífero, por ejemplo ratón, conejo, cabra, caballo, pollo, hámster, ser humano, y similar. A este respecto, el anticuerpo se puede considerar como un anticuerpo de mamífero, por ejemplo un anticuerpo de ratón, un anticuerpo de conejo, un anticuerpo de cabra, un anticuerpo de caballo, un anticuerpo de pollo, un anticuerpo de hámster, un anticuerpo humano, y similar. En ciertos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo humano. En ciertos aspectos, el anticuerpo es un anticuerpo químico o un anticuerpo humanizado. La expresión "anticuerpo químico" se refiere a un anticuerpo que contiene dominios de dos o más anticuerpos diferentes. Un anticuerpo químico puede contener, por ejemplo, los dominios constantes de una especie y los dominios variables de una segunda, o más generalmente, puede contener tramos de secuencia de aminoácidos de al menos dos especies. Un anticuerpo químico también puede contener dominios de dos o más anticuerpos diferentes dentro de la misma especie. El término "humanizado", cuando se usa con respecto a anticuerpos, se refiere a anticuerpos que tienen al menos regiones CDR de una fuente no humana que se modifican para tener una estructura y una función inmunológica más similares a los anticuerpos humanos verdaderos que los anticuerpos de la fuente original. Por ejemplo, la humanización puede implicar injetar una CDR de un anticuerpo no humano, tal como un anticuerpo de ratón, en un anticuerpo humano. La humanización también puede implicar sustituciones de aminoácidos seleccionados para hacer que una secuencia no humana sea más similar a una secuencia humana.

Un anticuerpo puede dividirse en fragmentos mediante enzimas, tal como, por ejemplo, papaína y pepsina. La papaína escinde un anticuerpo para producir dos fragmentos Fab y un solo fragmento Fc. La pepsina escinde un anticuerpo para producir un fragmento F(ab')2 y un fragmento pFc'. Como se usa aquí, la expresión "fragmento de anticuerpo de unión a抗ígeno" se refiere a una porción de una molécula de anticuerpo que es capaz de unirse al抗ígeno del anticuerpo, y también se conoce como "fragmento de unión a抗ígeno" o "porción de unión a抗ígeno". En casos ejemplares, el fragmento de anticuerpo de unión a抗ígeno es un fragmento Fab o un fragmento F(ab')2.

La arquitectura de los anticuerpos se ha explotado para crear una gama cada vez mayor de formatos alternativos que abarcan un intervalo de peso molecular de al menos alrededor de 12-150 kDa y tiene un intervalo de valencia (n) desde monomérico (n = 1) a dimérico (n = 2), a trimérico (n = 3), a tetramérico (n = 4), y potencialmente superior; dichos formatos alternativos se denominan aquí "productos de proteínas de anticuerpos". Los productos de proteínas

de anticuerpos incluyen aquellos basados en la estructura completa del anticuerpo y aquellos que imitan fragmentos de anticuerpos que retienen la capacidad total de unión al antígeno, por ejemplo scFvs, Fabs y VHH/VH (discutidos a continuación). El fragmento de anticuerpo de unión al antígeno más pequeño que retiene su sitio de unión al antígeno completo es el fragmento Fv, que consiste completamente en regiones variables (V). Se usa un enlazador peptídico

5 de aminoácido flexible y soluble para conectar las regiones V a un fragmento scFv (fragmento variable monocatenario) para la estabilización de la molécula, o los dominios constantes (C) se añaden a las regiones V para generar un fragmento Fab [fragmento, unión a antígeno]. Tanto los fragmentos scFv como Fab se pueden producir fácilmente en células hospedantes, por ejemplo células hospedantes procarióticas. Otros productos de proteínas de anticuerpos incluyen scFv estabilizado con enlaces de disulfuro (ds-scFv), Fab monocatenario (scFab), así como formatos de 10 anticuerpos di- y multiméricos como dia-, tria- y tetra-cuerpos, o minicuerpos (miniAbs) que comprenden diferentes formatos que consisten en scFvs enlazados a dominios de oligomerización. Los fragmentos más pequeños son VHH/VH de Abs de cadena pesada de camélidos, así como Abs de dominio único (sdAb). El bloque de construcción que se usa con más frecuencia para crear nuevos formatos de anticuerpos es el fragmento de anticuerpo de dominio 15 variable (V) monocatenario (scFv), que comprende dominios V de la cadena pesada y ligera (dominio VH y VL) enlazados por un enlazador peptídico de ~15 restos de aminoácidos. Un pepticuerpo o fusión de péptido-Fc es otro producto de proteína de anticuerpo. La estructura de un pepticuerpo consiste en un péptido biológicamente activo injertado en un dominio Fc. Los péptidos están bien descritos en la técnica. Véase, por ejemplo, Shimamoto et al., mAbs 4(5): 586-591 (2012).

Otros productos de proteínas de anticuerpos incluyen un anticuerpo monocatenario (SCA); un diacuerpo; un tricuerpo; 20 un tetracuerpo; anticuerpos biespecíficos o triespecíficos, y similares. Los anticuerpos biespecíficos se pueden dividir en cinco clases principales: BsIgG, IgG aneja, fragmentos de BsAb, proteínas de fusión biespecíficas y conjugados de BsAb. Véase, por ejemplo, Spiess et al., Molecular Immunology 67(2) Parte A: 97-106 (2015).

Como se usa aquí, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico de C₆₋₁₄, preferiblemente 25 un grupo aromático monocíclico o bicíclico de C₆₋₁₀, o un grupo aromático policíclico de C₁₀₋₁₄. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos y tricíclicos de C₁₀₋₁₄, en los que un anillo es aromático y los otros son saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o 30 tetrahidronaftilo (tetralinilo). A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más, y en particular con uno a cuatro, grupos seleccionados independientemente de, por ejemplo, halo, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, -CO₂H, -CO₂(alquilo de C_{1-C8}), -OCO(alquilo de C_{1-C8}), -cicloalquilo de C_{3-C10}, -heterocicloalquilo de C_{3-C10}, -arilo de C_{5-C10}, y -heteroarilo de C_{5-C10}.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático monocíclico o policíclico, 35 en el que el anillo policíclico puede estar condensado, puenteado, o espiro. El anillo carbocíclico puede tener 3 a 10 átomos de carbono anulares. Los anillos carbocíclicos contemplados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclononilo.

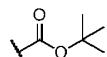
Como se usa aquí, el término "heterocicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico o policíclico (por ejemplo, 40 bicíclico), saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3 o más (por ejemplo, 3 a 12, 4 a 10, 4 a 8, o 5 a 7) átomos totales, de los cuales uno a cinco (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) de los átomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, 45 piperidinilo, piperazinilo, dihidropirrolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidropiridinilo, oxacicloheptilo, dioxacicloheptilo, tiacicloheptilo, y diazacicloheptilo.

A menos que se indique lo contrario, un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular con uno a cuatro grupos. Algunos sustituyentes contemplados incluyen halo, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, -CO₂H, -CO₂(alquilo de C_{1-C8}), -OCO(alquilo de C_{1-C8}), -cicloalquilo de C_{3-C10}, -heterocicloalquilo de C_{3-C10}, -arilo de C_{5-C10}, y -heteroarilo de C_{5-C10}.

Como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular monocíclico o policíclico (por ejemplo, 50 bicíclico) que contiene uno a tres anillos aromáticos y que contiene uno a cuatro (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, de 5 a 10 anillos, o de 5 a 7 átomos. Heteroarilo también se refiere a anillos bicíclicos y 55 tricíclicos de C₁₀₋₁₄, en los que un anillo es aromático y los otros son saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, triazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizinilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quiazolinilo, tiadiazolopirimidilo, y tienopiridilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular con uno a cuatro o uno o dos, sustituyentes. Los sustituyentes contemplados incluyen halo, -alquilo de C₁₋₈, -alquenilo de C₂₋₈, -alquinilo de C₂₋₈, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxi,

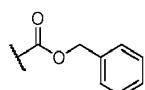
amino, -CO₂H, -CO₂(alquilo de C₁-C₈), -OCOC(alquilo de C₁-C₈), -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, -arilo de C₅-C₁₀, y -heteroarilo de C₅-C₁₀.

Como se usa aquí, el término Boc se refiere a la estructura



5

Como se usa aquí, el término Cbz se refiere a la estructura



10

Compuestos de la descripción

Se proporcionan aquí inhibidores de KRAS que tienen estructuras de una de las Fórmulas I, Ia, II y IIa, discutidas con más detalle a continuación.

Los compuestos descritos aquí incluyen todos los compuestos marcados isotópicamente, aceptables farmacéuticamente, en los que uno o más átomos de los compuestos descritos aquí se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que normalmente se encuentra en naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 13N, 15N, 15O, 17O, 18O, 31P, 32P, 35S, 18F, 36Cl, 123I y 125I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o el modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la descripción, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, 3H, y carbono-14, es decir, 14C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto se prefieren en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como 11C, 18F, 15O y 13N, puede ser útil en los estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos de estructura (I) marcados con isótopos generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o mediante procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones y los Ejemplos que se exponen a continuación, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los compuestos marcados isotópicamente como se describen aquí pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y esquemas adjuntos, utilizando un reactivo marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Algunos de los compuestos descritos aquí pueden existir como estereoisómeros (es decir, isómeros que difieren solo en la disposición espacial de los átomos), incluyendo los isómeros ópticos y los isómeros conformacionales (o confórmeros). Los compuestos descritos aquí incluyen todos los estereoisómeros, tanto como preparaciones de estereoisómeros individuales puros como preparaciones enriquecidas de cada uno, y tanto las mezclas racémicas de tales estereoisómeros como los diastereómeros y enantiómeros individuales que pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos descritos aquí incluyen todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Algunos de los compuestos descritos aquí pueden existir como atropisómeros, que son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita o se ralentiza mucho la rotación alrededor de un enlace simple en la molécula como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula. Los compuestos descritos aquí incluyen todos los atropisómeros, tanto como preparaciones de atropisómeros individuales puros, preparaciones

enriquecidas de cada uno, o una mezcla no específica de cada uno. Cuando la barrera rotacional sobre el enlace simple es lo suficientemente alta y la interconversión entre conformaciones es lo suficientemente lenta, se puede permitir la separación y el aislamiento de las especies isoméricas. La separación y aislamiento de las especies isoméricas está debidamente designada por los símbolos conocidos y aceptados "M" o "P".

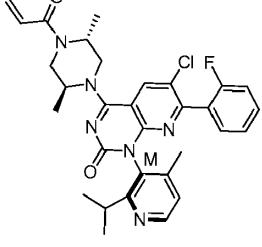
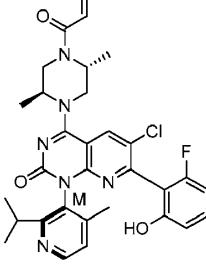
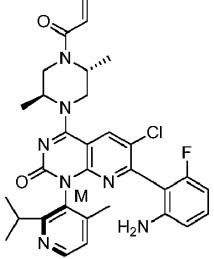
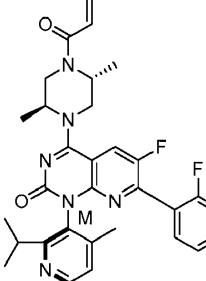
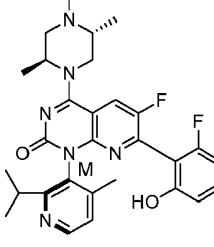
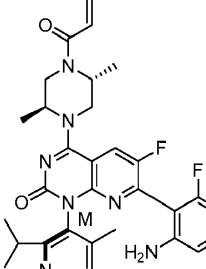
- 5 En otra realización, estos compuestos se pueden usar como productos intermedios en el procedimiento de preparación de compuestos en la presente solicitud.

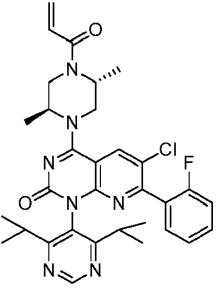
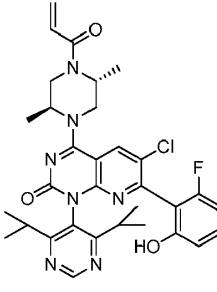
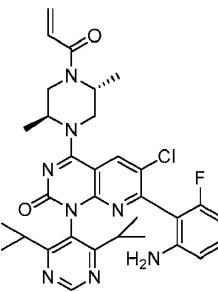
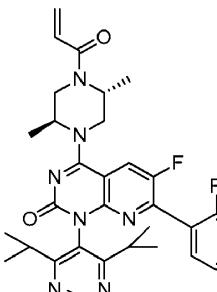
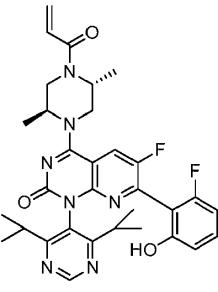
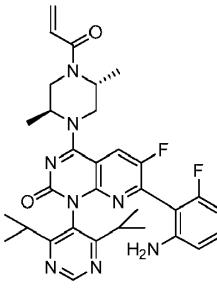
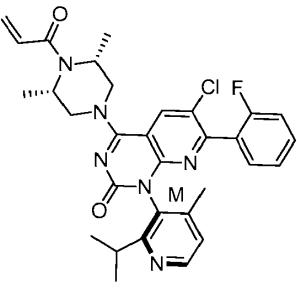
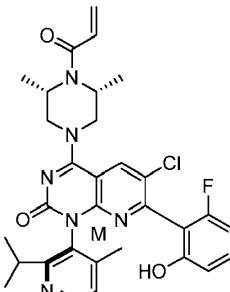
En otra realización, estos compuestos pueden estar en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y en una formulación farmacéutica con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos específicamente contemplados incluyen los enumerados en la Tabla 1:

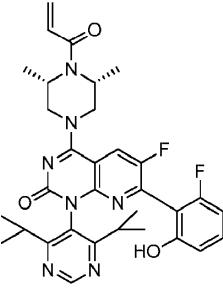
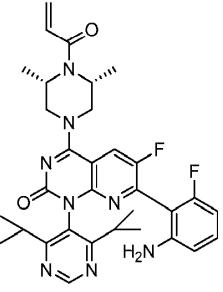
10

Tabla 1

Ej. N°	Estructura	Ej. N°	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	

Ej. N°	Estructura	Ej. N°	Estructura
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

Ej. N°	Estructura	Ej. N°	Estructura
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

Ej. N°	Estructura	Ej. N°	Estructura
23		24	

Síntesis de compuestos descritos

Los compuestos descritos aquí se pueden sintetizar a través de una serie de métodos específicos. Los ejemplos que describen rutas sintéticas específicas y los esquemas genéricos a continuación están destinados a proporcionar una guía para el químico sintético normalmente capacitado, quien apreciará fácilmente que el disolvente, la concentración, el reactivo, el grupo protector, el orden de las etapas sintéticas, el tiempo, la temperatura, y similares se pueden modificar según sea necesario, bien dentro de la habilidad y el juicio del experto normalmente capacitado.

5

Los grupos protectores y los reactivos de desprotección apropiados son conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo como se analiza en Protective Groups in Organic Synthesis de Greene.

10 Los agentes halogenantes contemplados incluyen, pero no se limitan a, cloro, bromo, N-clorosuccinimida, y N-bromosuccinimida, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo hierro o aluminio. El químico sintético con pericia normal entenderá fácilmente que se pueden usar otros agentes halogenantes y catalizadores.

15 Los agentes de amidación contemplados incluyen, pero no se limitan a, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, cloruro de tionilo, cloroformiato de isobutilo, cianofosfonato de dietilo, carbonildimidazol, y anhídrido polifósfónico. El químico sintético con pericia normal entenderá fácilmente que se pueden usar otros agentes de amidación.

Los agentes sulfurantes contemplados incluyen, pero no se limitan a, azufre, pentasulfuro de fósforo, y reactivo de Lawesson. El químico sintético con pericia normal entenderá fácilmente que se pueden usar otros agentes sulfurantes.

20 Los oxidantes contemplados incluyen, pero no se limitan a, peróxido de hidrógeno, diacetato de yodobenceno, hidroperóxido de t-butilo, N-bromosuccinimida, y peroxodisulfato de amonio. El químico sintético con pericia normal entenderá fácilmente que se pueden usar otros oxidantes.

Los agentes de activación contemplados incluyen, pero no se limitan a, nitrito de sodio y nitrito de t-butilo. El químico sintético con pericia normal entenderá fácilmente que se pueden usar otros agentes activadores.

25 Las reacciones de acoplamiento cruzado contempladas incluyen, pero no se limitan a, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Negishi, acoplamiento de Hiyama, acoplamiento de Kumada, y acoplamiento de Stille.

Composiciones farmacéuticas, dosificación, y vías de administración.

30 También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto como se describe aquí, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, un diluyente o vehículo. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen aquellas en las que el compuesto puede administrarse en una cantidad eficaz para lograr el fin previsto. La administración del compuesto se describe con más detalle a continuación.

35 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden ser determinadas por el experto en la técnica dependiendo de la vía de administración y la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18^a ed., Mack Publishing Co, Easton, Pensilvania, 1990). Las formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación in vivo, y la velocidad de eliminación in vivo de los agentes administrados. Dependiendo de la vía de administración, se puede calcular una dosis adecuada según el peso corporal, las áreas de superficie corporal o el tamaño de los órganos. Los expertos normales en la técnica realizan rutinariamente un mayor refinamiento de los cálculos necesarios para determinar la dosis de tratamiento adecuada sin experimentación

indebida, especialmente a la luz de la información de dosificación y los ensayos descritos aquí, así como los datos farmacocinéticos que se pueden obtener a través de pruebas clínicas en animales o humanos.

Las frases "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades y composiciones moleculares que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones adversas cuando se administran a un animal o a un ser humano. Como se usa aquí, "farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de dichos excipientes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con las composiciones terapéuticas, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar a las composiciones ingredientes activos suplementarios. En realizaciones exemplares, la formulación puede comprender sólidos de jarabe de maíz, aceite de cártamo rico en ácido oleico, aceite de coco, aceite de soja, L-leucina, fosfato de calcio tribásico, L-tirosina, L-prolina, acetato de L-lisina, DATEM (un emulsionante), L-glutamina, L-valina, fosfato de potasio dibásico, L-isoleucina, L-arginina, L-alanina, glicina, L-asparagina monohidrato, L-serina, citrato de potasio, L-treonina, citrato de sodio, cloruro de magnesio, L-histidina, L-metionina, ácido ascórbico, carbonato de calcio, ácido L-glutámico, dihidrocloruro de L-cistina, L-triptófano, ácido L-aspirílico, cloruro de colina, taurina, m-inositol, sulfato ferroso, palmitato de ascorbilo, sulfato de zinc, L-carnitina, acetato de alfa-tocoferilo, cloruro de sodio, niacinamida, tocoferoles mixtos, pantotenato de calcio, sulfato cúprico, hidrocloruro de cloruro de tiamina, palmitato de vitamina A, sulfato de manganeso, riboflavina, hidrocloruro de piridoxina, ácido fólico, betacaroteno, yoduro de potasio, filoquinona, biotina, selenato de sodio, cloruro de cromo, molibdato de sodio, vitamina D3 y cianocobalamina.

El compuesto puede estar presente en una composición farmacéutica como una sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales de adición de bases, y sales de adición de ácidos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalino-térreos, o aminas orgánicas. También se pueden preparar sales de compuestos farmacéuticamente aceptables con un catión farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen cationes alcalinos, alcalino-térreos, de amonio y de amonio cuaternario. También son posibles carbonatos o hidrogenocarbonatos. Ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, amonio, calcio, o férrico, y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen isopropilamina, trimetilamina, histidina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina, y procaína.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de sales de ácido adecuadas incluyen los hidrocloruros, formiatos, acetatos, citratos, salicilatos, nitratos, fosfatos. Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, ácidos fórmico, acético, cítrico, oxálico, tartárico, o mandélico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; con ácidos orgánicos carboxílicos, sulfónicos, sulfoácidos o fosfoácidos, o ácidos sulfámicos sustituidos en N, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético (TFA), ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico, o ácido isonicotínico; y con aminoácidos, tales como los 20 alfa aminoácidos implicados en la síntesis de proteínas en la naturaleza, por ejemplo ácido glutámico o ácido aspártico, y también con ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano 1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido naftaleno 2-sulfónico, ácido naftaleno 1,5-disulfónico, 2- o 3-fosfoglicerato, glucosa 6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfámico (con formación de ciclamatos), o con otros compuestos orgánicos ácidos, tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos aquí se pueden fabricar de manera convencional, por ejemplo mediante procedimientos convencionales de mezclamiento, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulamiento, atrapamiento, o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida.

Para la administración oral, las composiciones adecuadas se pueden formular fácilmente combinando un compuesto descrito aquí con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos bien conocidos en la técnica. Dichos excipientes y vehículos permiten que los presentes compuestos se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener añadiendo un compuesto como se describe aquí con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas y preparaciones de celulosa. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes. Los ingredientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los diversos tipos de formulación, y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo, polímeros naturales o sintéticos), lubricantes,

tensioactivos, agentes edulcorantes y aromatizantes, materiales de recubrimiento, conservantes, colorantes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, y vehículos para los diversos tipos de formulación.

Cuando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito aquí, la composición suele estar en forma de una formulación sólida (por ejemplo, comprimido, cápsula, píldora, polvo, o trocisco) o líquida (por ejemplo, suspensión acuosa, disolución, elixir, o jarabe).

Cuando se administra en forma de comprimido, la composición puede contener adicionalmente un sólido funcional y/o un vehículo sólido, tal como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo pueden contener alrededor de 1 a alrededor de 95% del compuesto, y preferiblemente de alrededor de 15 a alrededor de 90% del compuesto.

Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, se puede añadir un líquido funcional y/o un vehículo líquido tal como agua, petróleo, o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener además disolución salina fisiológica, disoluciones de alcohol de azúcar, disoluciones de dextrosa u otros sacáridos, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, la composición puede contener alrededor de 0,5 a alrededor de 90% en peso de un compuesto descrito aquí, y preferiblemente alrededor de 1 a alrededor de 50% de un compuesto descrito aquí. En una realización contemplada, el vehículo líquido es no acuoso o sustancialmente no acuoso. Para la administración en forma líquida, la composición se puede suministrar como una formulación sólida de disolución rápida para disolución o suspensión inmediatamente antes de la administración.

Cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito aquí se administra por inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición está en forma de una disolución acuosa parenteralmente aceptable, libre de pirogenos. La preparación de dichas disoluciones parenteralmente aceptables, teniendo debidamente en cuenta el pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares, está dentro de los conocimientos de la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea contiene típicamente, además de un compuesto descrito aquí, un vehículo isotónico. Dichas composiciones se pueden preparar para su administración como disoluciones de base libre o sales farmacológicamente aceptables en agua, mezcladas adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos, y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener opcionalmente un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones inyectables pueden incluir disoluciones, suspensiones o dispersiones acuosas estériles, y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones, suspensiones o dispersiones inyectables estériles. En todas las realizaciones, la forma debe ser estéril, y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y debe resistir la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos, mediante la inclusión opcional de un conservante. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. En una realización contemplada, el vehículo es no acuoso o sustancialmente no acuoso. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido del compuesto en la realización de la dispersión, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sóblico, timerosal, y similares. En muchas realizaciones, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos entre los enumerados anteriormente. En la realización de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado a vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una disolución previamente filtrada de forma estéril del mismo.

También se pueden preparar formulaciones de liberación lenta o liberación sostenida para lograr una liberación controlada del compuesto activo en contacto con los fluidos corporales en el tracto GI, y para proporcionar un nivel sustancialmente constante y eficaz del compuesto activo en el plasma sanguíneo. Por ejemplo, la liberación puede controlarse mediante uno o más de disolución, difusión, e intercambio de iones. Además, el enfoque de liberación lenta puede mejorar la absorción a través de rutas saturables o limitantes dentro del tracto GI. Por ejemplo, el compuesto puede incorporarse para este fin en una matriz polimérica de un polímero biológicamente degradable, un polímero soluble en agua, o una mezcla de ambos, y opcionalmente tensioactivos adecuados. La incorporación puede significar en este contexto la incorporación de micropartículas en una matriz de polímeros. Las formulaciones de liberación controlada también se obtienen a través del encapsulamiento de micropartículas dispersas o microgotas emulsionadas a través de tecnologías conocidas de recubrimiento por dispersión o en emulsión.

- Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol desde paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. En la realización de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- Los compuestos descritos aquí pueden formularse para administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua). Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis), con un conservante añadido. Las 5 composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.
- Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos se pueden preparar como suspensiones de 10 inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes 15 adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos y permitan la preparación de disoluciones altamente concentradas. Alternativamente, la presente composición puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de su uso.
- 20 Los compuestos descritos aquí también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención (por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales). Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con 25 materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo como una sal escasamente soluble.
- En particular, un compuesto descrito aquí se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tal como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvalos, ya sea solo o mezclados 30 con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contengan aromatizantes o colorantes. Estas preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Un compuesto también se puede inyectar por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, o intracoronaria. Para la administración parenteral, el compuesto se usa mejor en forma de disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o alcoholes de azúcar, tal como manitol o glucosa, para hacer que la disolución sea isotónica con la sangre.
- 35 Para uso veterinario, un compuesto descrito aquí se administra como una formulación aceptable adecuada de acuerdo con la práctica veterinaria habitual. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la vía de administración más apropiada para un animal en particular.
- En algunas realizaciones, todos los componentes necesarios para el tratamiento del trastorno relacionado con KRAS que usan un compuesto como se describe aquí, solo o en combinación con otro agente o intervención que se usa 40 tradicionalmente para el tratamiento de dicha enfermedad, pueden empaquetarse en un kit. Específicamente, la presente invención proporciona un kit para uso en la intervención terapéutica de la enfermedad, que comprende un conjunto de medicamentos envasados que incluyen el compuesto descrito aquí, así como amortiguadores y otros componentes para preparar formas de administración de dichos medicamentos, y/o dispositivos para administrar tales medicamentos, y/o cualquier agente que se use en terapia de combinación con el compuesto descrito aquí, y/o 45 instrucciones para el tratamiento de la enfermedad empaquetadas con los medicamentos. Las instrucciones pueden fijarse en cualquier medio tangible, tal como papel impreso, o un medio magnético u óptico legible por computadora, o instrucciones para hacer referencia a una fuente de datos de computadora remota, tal como una página web accesible a través de Internet.
- 50 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz para tratar o prevenir el desarrollo de, o para aliviar los síntomas existentes del sujeto que se está tratando. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada aquí. En general, una "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que da como resultado lograr 55 el efecto deseado. Por ejemplo, en una realización preferida, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito aquí reduce la actividad de KRAS en al menos 5%, en comparación con el control, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85% o al menos 90%.
- La cantidad de compuesto administrado puede depender del sujeto que se está tratando, de la edad, la salud, el sexo, y el peso del sujeto, el tipo de tratamiento concurrente (si lo hay), la gravedad de la aflicción, la naturaleza del efecto

deseado, la manera y la frecuencia del tratamiento, y el juicio del médico que prescribe. La frecuencia de dosificación también puede depender de los efectos farmacodinámicos sobre las presiones arteriales de oxígeno. Sin embargo, la dosificación más preferida se puede adaptar al sujeto individual, como entiende y puede determinar un experto en la técnica, sin experimentación indebida. Esto normalmente implica el ajuste de una dosis estándar (por ejemplo, reducción de la dosis si el paciente tiene un peso corporal bajo).

Si bien las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces del compuesto está dentro de los conocimientos de la técnica. Para la administración a un ser humano en el tratamiento curativo o profiláctico de las afecciones y trastornos identificados aquí, por ejemplo, las dosis típicas de los compuestos de la presente invención pueden ser alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, por ejemplo al menos 0,05 mg/kg, al menos 0,08 mg/kg, al menos 0,1 mg/kg, al menos 0,2 mg/kg, al menos 0,3 mg/kg, al menos 0,4 mg/kg, o al menos 0,5 mg/kg, y preferiblemente 50 mg/kg o menos, 40 mg/kg o menos, 30 mg/kg o menos, 20 mg/kg o menos, o 10 mg/kg o menos, que puede ser alrededor de 2,5 mg/día (0,5 mg /kg x 5 kg) a alrededor de 5000 mg/día (50 mg/kg x 100 kg), por ejemplo. Por ejemplo, las dosis de los compuestos pueden ser alrededor de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día, alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 5 mg/kg/día, alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0,07 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0,09 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 0,1 mg/kg/día, alrededor de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 1 mg/kg/día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg /día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 5 mg/kg/día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 3 mg/día a alrededor de 500 mg/día, alrededor de 5 mg/día a alrededor de 250 mg/día, alrededor de 10 mg/día a alrededor de 100 mg/día, alrededor de 3 mg/día a alrededor de 10 mg/día, o alrededor de 100 mg/día a alrededor de 250 mg/día. Dichas dosis pueden administrarse en una dosis única, o pueden dividirse en dosis múltiples.

Métodos de uso de los inhibidores de KRAS G12C

La presente descripción proporciona 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 descritos aquí. 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 en la actividad GTPasa de RAS; (b) una disminución en la afinidad de unión a GTP o un aumento en la afinidad de unión a GDP; (c) un aumento de Koff de GTP o una disminución de Koff de GDP; (d) una disminución en los niveles de moléculas de transducción de señalización aguas abajo en la ruta de RAS, tal como una disminución en los niveles de pMEK, pERK o pAKT; y/o (e) una disminución en la unión del complejo de RAS a las moléculas de señalización aguas abajo, incluyendo, pero no se limita a, Raf. Se pueden utilizar kits y ensayos comercialmente disponibles para determinar uno o más de los anteriores.

La descripción también proporciona métodos para usar los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente descripción para tratar enfermedades, incluyendo, pero no se limitan a, las afecciones implicadas por la mutación G12C KRAS, HRAS o NRAS (por ejemplo, cáncer).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto como se describe aquí. En algunas realizaciones, el cáncer está mediado por una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C. En diversas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides, y cáncer de vías biliares.

En algunas realizaciones, la descripción 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 KRAS, HRAS o NRAS G12C, y si se determina que el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C, entonces administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto como se describe aquí o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos descritos inhiben el crecimiento celular independiente del anclaje, y por lo tanto tienen el potencial de inhibir la metástasis tumoral. En consecuencia, otra realización de la descripción proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito aquí.

También se han identificado mutaciones de KRAS, HRAS o NRAS G12C en neoplasias malignas hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan la sangre, la médula ósea y/o los ganglios linfáticos). Por consiguiente, ciertas realizaciones se refieren a la administración de compuestos descritos (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesita tratamiento de una neoplasia maligna hematológica. Dichas neoplasias malignas incluyen, pero no se limitan a, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí se pueden usar para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMoL) 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 de Hodgkin. En diversas

realizaciones, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasias malignas de células plasmáticas, tales como mieloma múltiple, linfoma de células del manto, y macroglobulinemia de Waldenstrom.

Se puede determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C KRAS, HRAS o NRAS evaluando la secuencia nucleotídica que codifica la proteína KRAS, HRAS o NRAS, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína KRAS, HRAS o NRAS, o evaluando las características de una supuesta proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS. La secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humanas de tipo salvaje se conoce en la técnica (por ejemplo, número de acceso NP203524).

Los expertos en la materia conocen métodos para detectar una mutación en una secuencia nucleotídica de KRAS, HRAS o NRAS. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, ensayos de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de reacción en cadena de polimerasa (PCR-RFLP), ensayos de polimorfismo de conformación de cadena sencilla de reacción en cadena de polimerasa (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación por PCR, ensayos de amplificación por PCR específica de alelo mutante (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 micromatrices. En algunas realizaciones, las muestras se evalúan para detectar mutaciones G12C KRAS, HRAS o NRAS mediante PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real, se usan sondas fluorescentes específicas para la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C. Cuando hay una mutación, la sonda se une, y se detecta fluorescencia. En algunas realizaciones, la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C 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 permitirá identificar todas las mutaciones posibles 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, la detección de un mutante de KRAS, HRAS o NRAS usando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas y transferencia de Western, y secuenciación directa de péptidos.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C 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 es una muestra reciente de tumor/cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra congelada de tumor/cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra embebida en parafina fijada con formalina. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de células tumorales circulantes (CTC). En algunas realizaciones, la muestra se procesa en un lisado celular. En algunas realizaciones, la muestra se procesa a ADN o ARN.

La descripción también se refiere a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho método se refiere al tratamiento de un sujeto que padece un cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, 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 (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal extrahepático in situ (DCIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, epidermoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracranial de células germinales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), 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 pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado,^[SEP] carcinoma lobulillar in situ (CLIS),^[SEP] cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto,^[SEP] carcinoma de tracto de línea media,^[SEP] cáncer de boca,^[SEP] síndromes de neoplasia endocrina múltiple,^[SEP] mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas,^[SEP] 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,^[SEP] cáncer de nasofaringe, neuroblastoma,^[SEP] linfoma no de Hodgkin,^[SEP] cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer oral, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de orofaringe, cáncer ovárico, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma,^[SEP] cáncer de seno paranasal y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe,^[SEP] blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC),^[SEP] cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células de transición,

retinoblastoma,^[SEP] rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico,^[SEP] cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, linfoma de células T,^[SEP] cáncer testicular^[SEP], cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales de la infancia,^[SEP] 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), restenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento se refieren al tratamiento de cánceres de pulmón, comprendiendo los métodos administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que comprende el mismo) a un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC), por ejemplo adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas, o carcinoma de pulmón de células grandes. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón microcítico. Otros cánceres de pulmón tratables con los compuestos descritos incluyen, pero no se limitan a, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados.

La descripción proporciona además métodos para modular la actividad de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C poniendo en contacto la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción. La modulación puede inhibir o activar la actividad de la proteína. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de la proteína poniendo en contacto la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción en disolución. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C al ponerse en contacto con una célula, tejido u órgano que expresa la proteína de interés. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de la proteína en sujetos que incluyen, pero no se limitan a, roedores y mamíferos (por ejemplo, seres humanos) mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción. En algunas realizaciones, el porcentaje de modulación supera el 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%. En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición supera el 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%.

En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la descripción suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicha célula. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la descripción suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho tejido. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la descripción suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho organismo. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la descripción suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho animal. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la descripción suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un ser humano poniendo en contacto a dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la descripción suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho ser humano. La presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad mediada por la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Terapia de combinación:

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

Muchos agentes quimioterapéuticos se conocen actualmente en la técnica, y se pueden usar en combinación con los compuestos de la descripción. 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 topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y antiandrógenos. Los ejemplos no limitativos son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos, y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (mesilato de imatinib), Kyprolis® (carfilzomib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib), y adriamicina, así como una serie de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitativos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXANTM™); alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y

metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloruro de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenepterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirrubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptongrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, 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, mepitiostano, testolactona; antisuprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor del ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucida; nitrato de galio; hidroxurea; lentinán; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; PSK; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel; ácido retinoico; esperamicinas, capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores, tales como antiestrógenos, que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles que inhiben la aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuproliida, y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptoperina; 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 topoisomerasas RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO).

Cuando se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente descripción se pueden usar en combinación con fármacos contra el cáncer comúnmente recetados, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17-N-Ailamino-17-demetoxygeldanamicina, alfaradina, alvodidib, tiosemicarbazona del 3-aminopiridin-2-carboxaldehído, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-cd22, antineoplásicos, hierbas antitumorigénicas, apazicuona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitruicina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecan, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexon, imiquimod, indolocarbazol, irofulven, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, Pawpaw, pixantrona, inhibidor del proteasoma, rebeccamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroethyl)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126, o zosuquidar.

Esta descripción se refiere además a un método para usar los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, en combinación con radioterapia para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita aquí. La administración del compuesto de la descripción en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe aquí.

La radioterapia se puede administrar mediante 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", como se usa aquí, 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 de tejido proliferativo. 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 uso como acondicionador celular de la presente descripción incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionucleido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma, u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido producido a partir de cualquier disolución de radionúclido o radionúclidos, por ejemplo una disolución de I-125 o I-131, o un fluido radiactivo se puede producir usando una suspensión de un fluido adecuado que contenga pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, tal como Au-198, Y-90. Además, el o los radionúclidos pueden incorporarse en un gel o en microesferas radiactivas.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción se pueden usar 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.

5 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 (ciclooxygenasa 11), se pueden usar junto con un compuesto de la descripción y composiciones farmacéuticas descritas aquí. Los agentes antiangiogénicos incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib, y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen alecoxib, valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteininas de la matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172, WO 96/27583, publicación de patente europea EP0818442, publicación de patente europea EP1004578, documentos WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, publicación de patente europea 606046, publicación de patente europea 931 788, documentos WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO1999007675, publicación de patente europea EP1786785, publicación de patente europea nº EP1181017, publicación de los Estados Unidos nº US20090012085, publicación de los Estados Unidos US5863 949, publicación de los Estados Unidos US5861 510, y publicación de patente europea EP0780386, todos los cuales se incorporan aquí en su totalidad como referencia. 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 con respecto a otras metaloproteininas 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 útiles en la descripción son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los presentes compuestos también se pueden usar en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarrubicina, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleukina, cetrorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftitox, deslorelin, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalcifero, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegaf, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa fetal humana, ácido ibandríónico, idarrubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-NI, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-la, interferón beta-lb, interferón gamma, interferón gamma-la natural, interferón gamma-lb, interleucina-1 beta, iboguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, Ietrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprolol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario no coincidente, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, naftrelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatin, nilutamida, noscapina, nueva proteína estimulante de la eritropoyesis, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatin, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosan polisulfato de sodio, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal de conejo antitimocito, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburíembodiment, etidronato de renio Re 186, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) lexidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timofasina, tirotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, dihidrocloruro de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 y Fc MAb (Medarex), MAb 105AD7 idiotípico (CRC Technology), MAb CEA idiotípico (Trilex), MAb LYM-1-yodo 131 (Technicclone), MAb mucina epitelial polimórfica-itrío 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastato, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato sódico, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, estaño etil etiopurpurina, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna contra el oncolisado del melanoma (New York Medical College), vacuna contra el lisado celular del melanoma viral (Royal Newcastle Hospital), o valsopdar.

Los compuestos de la invención se pueden usar además con inhibidores de VEGFR. Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden usarse en terapia combinada: US 6.258.812, US

2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5,990,141, WO 00/12089, y WO 00/02871.

- 5 En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, un antagonista, un modulador alostérico, una toxina, o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptores o enzimas), y por tanto promover la muerte celular o detener el crecimiento celular.

10 Los ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio de cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio de cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores solubles de VEGF o una región de unión a ligando de los mismos) tal como 15 AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a él), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a él), tal como Vectibix (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ellos o a sus receptores, por ejemplo Tie2/Tek), y agentes inhibidores anti-Tie2 cinasa (por 20 ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ella). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de los factores de crecimiento, tales como los antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como Factor de Scatter), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

25 Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti et al., publicación U.S. nº 2003/0162712; patente U.S. nº 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno, o antagonistas solubles del receptor de TWEAK; véase, Wiley, patente U.S. nº 6.727.225), el dominio de desintegrina ADAM para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (Fanslow et al., publicación U.S. nº 2002/0042368), anticuerpos anti-receptor eph y/o anti-efrina que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno (patentes U.S. nºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 30 6.232.447; 6.057.124, y miembros de la familia de patentes de los mismos), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de la cinasa PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a la misma).

35 Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, USA); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, EPO 770622); pegaptanib octasodio, (Gilead Sciences, USA); Alphastatin, (BioActa, UK); M-PGA, (Celgene, USA, documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, USA, documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, USA, documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, USA); TLC ELL-12, (Elan, Ireland); acetato de anecortave, (Alcon, USA); Mab alfa-D148, (Amgen, USA); CEP-7055,(Cephalon, USA); Mab anti-Vn, (Crucell, 40 Países Bajos) DAC:antiangiogenico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidina, (InKine Pharmaceutical, USA); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, USA); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); ARGENT technology, (Ariad, USA); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, USA); fragmento E del fibrinógeno, (BioActa, UK); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, UK); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, USA); SC-236, (Pfizer, USA); ABT-567, (Abbott, USA); Metastatina, (EntreMed, USA); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, 45 Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, USA); ER-68203-00, (IVAX, USA); Benefina, (Lane Labs, USA); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor 4 plaquetario, (RepliGen, USA, documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Borean, Dinamarca); bevacizumab (pINN), (Genentech, USA); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, USA); XL 784, (Exelixis, USA); XL 647, (Exelixis, USA); MAb, alfa5beta3 integrina, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, USA y MedImmune, USA); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, UK); hidrocloruro de enzastaurina (USAN), (Lilly, USA); CEP 7055, (Cephalon, USA y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista del VEGF, (Regeneron, USA); antiangiogénicos derivados de rBPI 21 y BPI, (XOMA, USA); PI 88, (Progen, Australia); cilengitida (pINN), (Merck KGaA, Alemania; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, USA); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, USA); Endostatina, (Boston Childrens Hospital, USA); ATN 161, (Attenuon, USA); ANGIOSTATINA, (Boston Childrens Hospital, USA); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, USA); ZD 6474, (AstraZeneca, UK); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458, (Praecis, USA); AZD 9935, (AstraZeneca, UK); AZD 2171, (AstraZeneca, UK); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, USA); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, USA); xanthorrizol, (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna, basada en genes, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, USA); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California en San Diego, USA); PX 478, (ProlX, USA); METASTATINA, (EntreMed, USA); troponina I, (Harvard University, USA); SU 6668, (SUGEN, USA); OXI 4503, (OXiGENE, USA); o-guanidinas,

(Dimensional Pharmaceuticals, USA); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, UK); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, UK); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, USA); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, USA); inhibidor del activador del plasminógeno de uroquinasa, (Dendreon, USA); oglufanida (pINN), (Melmotte, USA); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, UK); CEP 5214, (Cephalon, USA); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidina, (InKine, USA); A6, (Angstrom, USA); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, USA); CP 564959, (OSI, USA); CP 547632, (Pfizer, USA); 786034, (GlaxoSmithKline, UK); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, USA); anginex, (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, USA); ABT 510, (Abbott, USA); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, USA); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (National Institute on Aging, USA); SU 11248, (Pfizer, USA, y Sugen USA); ABT 518, (Abbott, USA); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, USA, y EntreMed, USA); MAb, KDR, (ImClone Systems, USA); MAb, alfa5 beta1, (Protein Design, USA); inhibidor de la cinasa KDR, (Celltech Group, UK, y Johnson & Johnson, USA); GFB 116, (South Florida University, USA, y Yale University, USA); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Arizona State University, USA); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard University, USA, Takeda, Japón, y TAP, USA); AG 13925, (Agouron, USA); tetratiomolibdato, (University of Michigan, USA); GCS 100, (Wayne State University, USA) CV 247, (Ivy Medical, UK); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); MAb, factor de crecimiento del endotelio vascular, (Xenova, UK); irsogladiна (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, USA); RPI 4610, (Sirna, USA); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Emory University, USA); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, USA); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor VEGF, (Pharmacopeia, USA); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, USA); Vasostatina, (National Institutes of Health, USA); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, USA); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, USA); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular), (Merck & Co, USA); ligandos de Tie-2, (Regeneron, USA); e inhibidor de la trombospondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA).

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

Los compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales que pueden usarse en el tratamiento de cánceres y que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoetina alfa; darbepoetina alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; anestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; y AMG 706, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En certas realizaciones, una composición proporcionada aquí se administra conjuntamente con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos adecuados pueden incluir productos naturales tales como los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorrubicina, e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa, que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios, agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, y clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), inhibidores de CDK (por ejemplo, seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638, y SCH727965), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, y estreptozocina), trazenes-dacarbazine (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como los análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano, y letrozol), y complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo, tricostatina, butirato de sodio, apicidan, suberoil anilida ácido hidroámico, vorinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215, y panobinostat), inhibidores de mTor (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión a ADN (por ejemplo, Zalyspsis), inhibidor de PI3K delta (por ejemplo, GS-1101 y TGR-1202), inhibidor de PI3K delta y gamma (por ejemplo, CAL-130), inhibidor multicinasa (por ejemplo, TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo, estrógeno) y agonistas de hormonas tales como los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) (por ejemplo, goserelina, leuprolida y triptorelina), anticuerpos neutralizantes de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, anti-IL-6 (por ejemplo, CNT0328), inhibidores de la telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de la aurora cinasa (por ejemplo, MLN8237), anticuerpos monoclonales de superficie celular (por ejemplo, anti-CD38 (HUMAX-CD38), anti-CS1 (por ejemplo, elotuzumab), inhibidores de HSP90 (por

ejemplo, 17 AAG y KOS 953), inhibidores de P13K / Akt (por ejemplo, perifosina), inhibidores de Akt (por ejemplo, GSK-2141795), inhibidores de PKC (por ejemplo, enzastaurina), FTI (por ejemplo, Zarnestra™), anti-CD138 (por ejemplo, BT062), inhibidor de cinasa específica de Torc1/2 (por ejemplo, INK128), inhibidor de cinasa (por ejemplo, GS-1101), agente dirigido contra ER/UPR (por ejemplo, MKC-3946), inhibidor de cFMS (por ejemplo, ARRY-382).

5 inhibidor de JAK1/2 (por ejemplo, CYT387), inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib y veliparib (ABT-888)), y antagonista de BCL-2. Otros agentes quimioterapéuticos pueden incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina, sorafenib, o cualquier variante análoga o derivada de los anteriores.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con radioterapia, terapia hormonal, cirugía e inmunoterapia, terapias que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

10 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada aquí se administra conjuntamente con un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, 21-acetoxipregnolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, y sales y/o derivados de los mismos. En una realización particular, los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agentes farmacéuticamente activos adicionales que tratan las náuseas. Los ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar las náuseas incluyen: dronabinol; granisetrón; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con un compuesto farmacéuticamente activo adicional que altera o inhibe las rutas de señalización RAS-RAF-ERK o PI3K-AKT-TOR. En otras de tales combinaciones, el compuesto farmacéuticamente activo adicional es un antagonista de PD-1 y PD-L1. Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción también se pueden usar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de inhibidores de EGFR, inhibidores de MEK, inhibidores de PI3K, 30 inhibidores de AKT, inhibidores de TOR, inhibidores de Mcl-1, inhibidores de BCL-2, inhibidores de SHP2, inhibidores del proteasoma, y terapias inmunitarias, incluyendo anticuerpos monoclonales, imidas inmunomoduladoras (IMiD), agentes anti-PD-1, anti-PDL-1, anti-CTLA4, anti-LAG1, y anti-OX40, agonistas de GITR, células CAR-T, y BiTE.

35 Los inhibidores de EGFR incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de moléculas pequeñas, inhibidores de anticuerpos, o nucleótidos antisentido específicos o ARNpi. Los inhibidores de anticuerpos útiles de EGFR incluyen cetuximab (Erbitux), panitumumab (Vectibix), zalutumumab, nimotuzumab, y matuzumab. Los antagonistas de EGFR de molécula pequeña incluyen gefitinib, erlotinib (Tarceva), y más recientemente, lapatinib (TykerB). Véase, por ejemplo, Yan L, et. al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8, y Paez J G, et. al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

40 Los ejemplos no limitativos de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos en las siguientes publicaciones de patentes, y todas las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos inhibidores de EGFR: solicitud de patente europea EP 520722, publicada el 30 de diciembre, 1992; solicitud de patente europea EP 566226, publicada el 20 de octubre, 1993; Publicación Internacional PCT WO 96/33980, publicada el 31 de octubre, 1996; patente U.S. nº 5.747.498, expedida el 5 de mayo, 1998; Publicación Internacional PCT WO 96/30347, publicada el 3 de octubre, 1996; solicitud de patente europea EP 787772, publicada el 6 de agosto, 1997; Publicación Internacional PCT WO 97/30034, publicada el 21 de agosto, 1997; Publicación Internacional PCT WO 97/30044, publicada el 21 de agosto, 1997; Publicación Internacional PCT WO 97/38994, publicada el 23 de octubre, 1997; Publicación Internacional PCT WO 97/49688, publicada el 31 de diciembre, 1997; solicitud de patente europea EP 837063, publicada el 22 de abril, 1998; Publicación Internacional PCT WO 98/02434, 45 publicada el 22 de enero, 1998; Publicación Internacional PCT WO 97/38983, publicada el 23 de octubre, 1997; Publicación Internacional PCT WO 95/19774, publicada el 27 de julio, 1995; Publicación Internacional PCT WO 97/13771, publicada el 17 de abril, 1997; Publicación Internacional PCT WO 98/02437, publicada el 22 de enero, 1998; Publicación Internacional PCT WO 98/02438, publicada el 22 de enero, 1998; Publicación Internacional PCT WO 97/32881, publicada el 12 de septiembre, 50 1997; solicitud alemana DE 19629652, publicada el 29 de enero, 1998; Publicación Internacional PCT WO 98/33798, publicada el 6 de agosto, 1998; Publicación Internacional PCT WO 97/32880, publicada el 12 de septiembre, 1997; Publicación Internacional PCT WO 97/32880, publicada el 12 de septiembre, 1997; solicitud de patente europea EP 682027, publicada el 15 de noviembre, 1995; Publicación Internacional PCT WO 97/02266, publicada el 23 de enero de 1997; Publicación Internacional PCT WO 97/27199, publicada el 31 de julio, 1997; Publicación Internacional PCT WO 98/07726, publicada el 26 de febrero, 1998; Publicación Internacional PCT WO 97/34895, publicada el 25 de 55 97; Publicación Internacional PCT WO 96/31510, publicada el 10 de octubre, 1996; Publicación Internacional PCT WO 98/14449, publicada el 9 de abril, 1998; Publicación Internacional PCT WO 98/14450, publicada 60 el 25 de septiembre, 1997; Publicación Internacional PCT WO 98/14449, publicada el 9 de abril, 1998; Publicación Internacional PCT WO 98/14450, publicada

el 9 de abril, 1998; Publicación Internacional PCT WO 98/14451, publicada el 9 de abril, 1998; Publicación Internacional PCT WO 95/09847, publicada el 13 de abril, 1995; Publicación Internacional PCT WO 97/19065, publicada el 29 de mayo, 1997; Publicación Internacional PCT WO 98/17662, publicada el 30 de abril, 1998; patente U.S. nº 5.789.427, expedida el 4 de agosto, 1998; patente U.S. nº 5.650.415, expedida el 22 de julio, 1997; patente U.S. nº 5.656.643, expedida el 12 de agosto 12, 1997; Publicación Internacional PCT WO 99/35146, publicada el 15 de julio, 1999; Publicación Internacional PCT WO 99/35132, publicada el 15 de julio, 1999; Publicación Internacional PCT WO 99/07701, publicada el 18 de febrero, 1999; y Publicación Internacional PCT WO 92/20642, publicada el 26 de noviembre, 1992. Los ejemplos no limitativos adicionales de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos en Traxler, P., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents* 8(12): 1599-1625.

- 5 el 9 de abril, 1998; Publicación Internacional PCT WO 98/14451, publicada el 9 de abril, 1998; Publicación Internacional PCT WO 95/09847, publicada el 13 de abril, 1995; Publicación Internacional PCT WO 97/19065, publicada el 29 de mayo, 1997; Publicación Internacional PCT WO 98/17662, publicada el 30 de abril, 1998; patente U.S. nº 5.789.427, expedida el 4 de agosto, 1998; patente U.S. nº 5.650.415, expedida el 22 de julio, 1997; patente U.S. nº 5.656.643, expedida el 12 de agosto 12, 1997; Publicación Internacional PCT WO 99/35146, publicada el 15 de julio, 1999; Publicación Internacional PCT WO 99/35132, publicada el 15 de julio, 1999; Publicación Internacional PCT WO 99/07701, publicada el 18 de febrero, 1999; y Publicación Internacional PCT WO 92/20642, publicada el 26 de noviembre, 1992. Los ejemplos no limitativos adicionales de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos en Traxler, P., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents* 8(12): 1599-1625.
- 10 Los inhibidores de EGFR basados en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-EGFR que pueda bloquear parcial o completamente la activación de EGFR por su ligando natural. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de EGFR basados en anticuerpos incluyen los descritos en Modjtahedi, H., et al., 1993, *Br. J. Cancer* 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, *Cancer* 77:639-645; Goldstein et al., 1995, *Clin. Cancer Res.* 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, *Cancer Res.* 59:1236-1243. Por lo tanto, el inhibidor de EGFR puede ser el anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 1999 más arriba), o Mab C225 (número de acceso ATCC HB-8508), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que tenga la especificidad de unión del mismo.

Los inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162, y PD-325901.

- 20 Los inhibidores de PI3K incluyen, pero no se limitan a, wortmanina, análogos de 17-hidroxiwortmanina descritos en el documento WO 06/044453, 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocido como GDC 0941, y descrito en los números de publicación PCT WO 09/036,082 y WO 09/055,730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en el número de publicación PCT WO 06/122806), (S)-25 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (descrito en el número de publicación PCT WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona, disponible de Axon Medchem), hidrocloruro de PI 103 (hidrocloruro de 3-[4-(4-morfolinilpirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol, disponible de Axon Medchem), PIK 75 (hidrocloruro de N'-(1E)-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metilen]-N,2-dimetil-5-nitrobencenosulfonhidrazida, disponible de Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida, disponible de Axon Medchem), GDC-0941 bismesilato (bismesilato de 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil)piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, disponible de Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-iliden]-tiazolidina-2,4-diona, disponible de Axon Medchem), y TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilaminoetil)]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona, disponible de Axon Medchem), XL-765 y XL-147. Otros inhibidores de PI3K incluyen demetoxiviridina, perifosina, CAL101, PX-30 866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907, y AEZS-136.

35 Los inhibidores de AKT incluyen, pero no se limitan a, Akt-1-1 (inhibe Akt1) (Barnet et al. (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (inhibe Ak1 y 2) (Barnet et al. (2005) *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (por ejemplo, Jin et al. (2004) *Br. J. Cancer* 91, 1808-12); compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo (por ejemplo, documento WO05011700); indol-3-carbinol y sus derivados (por ejemplo, patente U.S. nº 6.656.963; Sarkar y Li (2004) *J Nutr.* 134 (12 suplementos), 3493S-3498S); perifosina (por ejemplo, interfiere con la localización de la membrana de Akt; Dasmahapatra et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); análogos de lípidos de fosfatidilinositol éter (por ejemplo, Gills y Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97); y triciribina (identificador de TCN o API-2 o NCI: NSC 154020; Yang et al. (2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9).

- 45 Los inhibidores de TOR incluyen, pero no se limitan a, inhibidores que incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con ATP, incluyendo PI-103, PP242, PP30 y Torin 1. Otros inhibidores de TOR en el potenciador FKBP12; rapamicinas y sus derivados, incluyendo: CCI-779 (temsirolimus), RAD001 (everolimus; documento WO 9409010) y AP23573; rapálogos, por ejemplo como se describe en los documentos WO 98/02441 y WO 01/14387, por ejemplo AP23573, AP23464, o AP23841; 40-(2-hidroxietil)rapamicina, 40-[3-hidroxi(hidroximetil)metilpropanoato]-rapamicina (también denominado CC1779), 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (también denominado ABT578), 32-desoxorapamicina, 16-pentiniloxi-32(S)-dihidrorapanicina, y otros derivados descritos en el documento WO 05005434; derivados descritos en la patente U.S. nº 5.258.389, documentos WO 94/090101, WO 92/05179, patente U.S. nº 5.118.677, patente U.S. nº 5.118.678, patente U.S. nº 5.100.883, patente U.S. nº 5.151.413, patente U.S. nº 5.120.842, documentos WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807, y patente U.S. nº 5.256.790; derivados de rapamicina que contienen fósforo (por ejemplo, documento WO 05016252); derivados de 4H-1-benzopiran-4-ona (por ejemplo, Solicitud Provisional U.S. nº 60/528.340).

60 Los inhibidores de MC1-1 incluyen, pero no se limitan a, AMG-176, MIK665 y S63845. La proteína de la leucemia de células mieloides 1 (MCL-1) es uno de los miembros antiapoptóticos clave de la familia de proteínas del linfoma de células B 2 (BCL-2). La sobreexpresión de MCL-1 se ha relacionado estrechamente con la progresión del tumor así

como con la resistencia, no solo a las quimioterapias tradicionales, sino también a las terapias dirigidas, incluyendo los inhibidores de BCL-2 tal como ABT-263.

Los inhibidores de SHP incluyen, pero no se limitan a, SHP099.

5 Los inhibidores del proteasoma incluyen, pero no se limitan a, Kyprolis®(carfilzomib), Velcade®(bortezomib), y oprozomib.

Las inmunoterapias incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-PD-1, agentes anti-PDL-1, agentes anti-CTLA-4, agentes anti-LAG1 y agentes anti-OX40.

Los anticuerpos monoclonales incluyen, pero no se limitan a, Darzalex® (daratumumab), Herceptin® (trastuzumab), Avastin® (bevacizumab), Rituxan® (rituximab), Lucentis® (ranibizumab), y Eylea® (afibercept).

10 Los agentes inmunomoduladores (IMiD) son una clase de fármacos inmunomoduladores (fármacos que ajustan las respuestas inmunitarias) que contienen un grupo imida. La clase de IMiD incluye talidomida y sus análogos (lenalidomida, pomalidomida y apremilast).

15 Los anticuerpos anti-PD-1 ejemplares y métodos para su uso se describen en Goldberg et al., Blood 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761 (2007), y Korman et al., Solicitud Internacional nº PCT/JP2006/309606 (publicación nº WO 2006/121168 A1), cada uno de los cuales se incorpora expresamente aquí como referencia. Incluyen: Yervoy™ (ipilimumab) o Tremelimumab (para CTLA-4), galiximab (para B7.1), BMS-936558 (para PD-1), MK-3475 (para PD-1), AMP224 (para B7DC), BMS-936559 (para B7-H1), MPDL3280A (para B7-H1), MEDI-570 (para ICOS), AMG557 (para B7H2), MGA271 (para B7H3), IMP321 (para LAG-3), BMS-663513 (para CD137), PF-05082566 (para CD137), CDX-1127 (para CD27), anti-OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (para OX40L), Atacicept (para TACI), CP-870893 (para CD40), Lucatumumab (para CD40), Dacetuzumab (para CD40), Muromonab-CD3 (para CD3), Ipilimumab (para CTLA-4). Las terapias inmunitarias también incluyen células T modificadas genéticamente (por ejemplo, células CAR-T) y anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, BiTE).

20 En una realización particular, los compuestos de la presente invención se usan en combinación con un anticuerpo anti-PD-1. En una realización específica, el anticuerpo anti-PD-1 (o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno del mismo) comprende 1, 2, 3, 4, 5, o las 6 secuencias de aminoácidos de CDR de SEQ ID NOs: 1-6 (que representan HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 y LC CDR3, en ese orden). En realizaciones específicas, el anticuerpo anti-PD-1 (o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno del mismo) comprende las 6 secuencias de aminoácidos de CDR de SEQ ID NO: 1-6. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 (o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno del mismo) comprende (a) la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada en SEQ ID NO: 7, o una secuencia variante de la misma que difiere solo en uno o dos aminoácidos o que tiene al menos o alrededor de 70% de identidad de secuencia, o (b) la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera en SEQ ID NO: 8 o una secuencia variante de la misma que difiere en solo uno o dos aminoácidos o que tiene al menos al menos o alrededor de 70% de identidad de secuencia. En una realización ejemplar, el anticuerpo anti-PD-1 (o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno del mismo) comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada en SEQ ID NO: 7 y la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera en SEQ ID NO: 8. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 (o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno del mismo) comprende (a) la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 9 o una secuencia variante de la misma que difiere solo en uno o dos aminoácidos o que tiene al menos o alrededor de 70% de identidad de secuencia; o (b) la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 10 o una secuencia variante de la misma que difiere solo en uno o dos aminoácidos o que tiene al menos o alrededor de 70% de identidad de secuencia. En una realización ejemplar, el anticuerpo anti-PD-1 (o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno del mismo) comprende la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 9 y la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 10.

25 La presente descripción proporciona además secuencias de ácido nucleico que codifican el anticuerpo anti-PD-1 (o una parte del mismo que se une al antígeno). En aspectos ejemplares, el anticuerpo comprende 1, 2, 3, 4, 5, o las 6 CDR codificadas por los ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 11-16 (que representan HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2 y LC CDR3, en ese orden). En otro aspecto ejemplar, el anticuerpo comprende las 6 CDR codificadas por los ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 11-16. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 (o una porción de unión a antígeno del mismo) comprende (a) una región variable de cadena pesada codificada por SEQ ID NO: 17 o una secuencia variante de la misma que difiere solo en 1, 2, 3, 4, 5, o 6 ácidos nucleicos, o que tiene al menos o alrededor de 70%, 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia, o (b) una región variable de cadena ligera codificada por SEQ ID NO: 18 o una secuencia variante de la misma que difiere en solo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 ácidos nucleicos, o que tiene al menos o alrededor de 70%, 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia. En una realización ejemplar, el anticuerpo anti-PD-1 (o una porción de unión a antígeno del mismo) comprende una región variable de cadena pesada codificada por SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena ligera codificada por SEQ ID NO: 18. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-PD-1 (o una porción de unión a antígeno del mismo) comprende (a) una cadena pesada codificada por SEQ ID NO: 19 o una secuencia variante de la misma que difiere solo en 1, 2, 3, 4, 5, o 6 ácidos nucleicos, o que tiene al menos o alrededor de 70%, 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia, o (b) una cadena ligera codificada por SEQ ID NO: 20 o una secuencia variante de la misma que difiere solo en 1, 2, 3, 4,

5, o 6 ácidos nucleicos, o que tiene al menos o alrededor de 70%, 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia. En una realización ejemplar, el anticuerpo anti-PD-1 (o una porción de unión a antígeno del mismo) comprende una cadena pesada codificada por SEQ ID NO: 19 y una cadena ligera codificada por SEQ ID NO: 20.

- 5 Los agonistas de GITR incluyen, pero no se limitan a, proteínas de fusión de GITR, y anticuerpos anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos bivalentes anti-GITR), tales como una proteína de fusión de GITR descrita en la patente U.S. nº 6,111,090box.c, patente europea nº: 090505B1, patente U.S. nº 8.586.023, números de publicación PCT: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la patente U.S. nº 7.025.962, patente europea nº: 1947183B1, patente U.S. nº 7.812.135, patente U.S. nº 8.388.967, patente U.S. nº 8.591.886, patente europea nº: EP 1866339, número de publicación PCT: WO 2011/028683, número de publicación PCT: WO 2013/039954, número de publicación PCT: WO2005/007190, número de publicación PCT: WO 2007/133822, número de publicación PCT: WO2005/055808, número de publicación PCT: WO 99/40196, número de publicación PCT: WO 2001/03720, número de publicación PCT: WO99/20758, número de publicación PCT: WO2006/083289, número de publicación PCT: WO 2005/115451, patente U.S. nº 7.618.632, y número de publicación PCT: WO 2011/051726.
- 10

15 Los compuestos descritos aquí se pueden usar en combinación con los agentes descritos aquí u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas realizaciones, uno o más compuestos de la descripción se administrarán conjuntamente con otros agentes como se describe anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos aquí se administran con el segundo agente simultáneamente 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 separadas, 20 y la administración por separado. Es decir, un compuesto descrito aquí y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la descripción y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse simultáneamente, en la que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente descripción puede administrarse seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración por separado, un compuesto de la descripción y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con una diferencia de unos minutos, unas pocas horas, o unos pocos días.

25

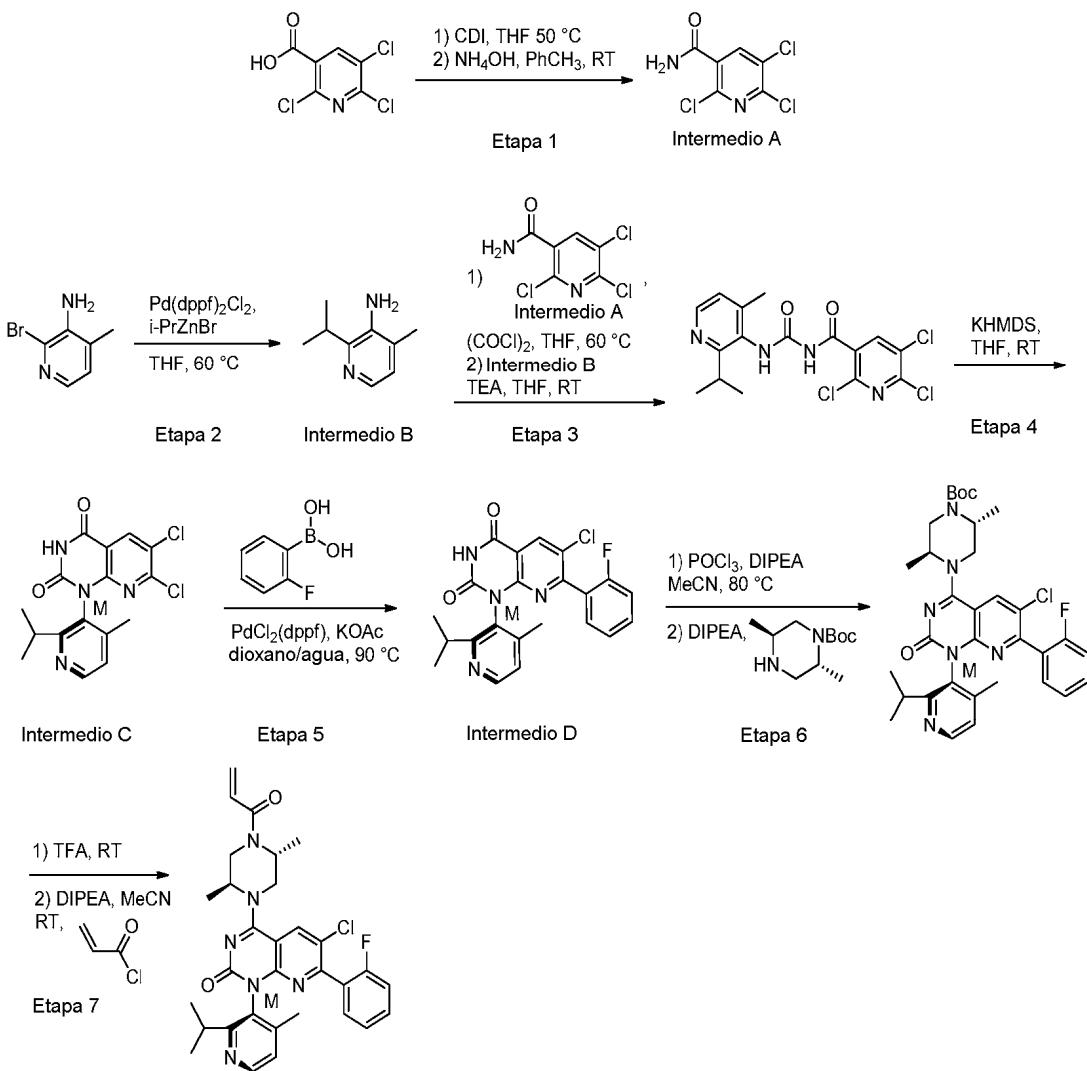
30 Dado que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad/afecciones con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos 35 composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención, y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas, y bolsas. En algunas realizaciones, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas 40 de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando el profesional de la salud que prescribe desea realizar la titulación de los componentes individuales de la combinación.

EJEMPLOS

40 La configuración absoluta de los Ejemplos 1 4-((2S,5R,M)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona, 5 4-((2S,5R,M)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona, 6 4-((2S,5R,M)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona, y 13 (M)-4-(4-acriloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona se asignó basándose en la cocristalización. La configuración absoluta 45 de los intermedios C y G se asignó en base a la cocristalización de moléculas preparadas a partir de estos intermedios, tales como los Ejemplos 1, 5, 6 y 13.

EJEMPLO 1

4-((2S,5R,M)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona



Etapa 1: 2,5,6-Tricloronicotinamida (Intermedio A). Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (40 g, 247 mmol) en porciones a ácido 2,5,6-tricloronicotínico (50,7 g, 224 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) en THF (400 ml), permitiendo que

5 cesara el desprendimiento de gas entre adiciones. La mezcla resultante se agitó durante 5 min, y después se
desgasificó con vacío doméstico y se lavó con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta 50°C durante 60 min,
después se diluyó con tolueno (100 ml) y se concentró hasta la mitad del volumen inicial. La mezcla resultante se
enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente hidróxido de amonio (60 ml, 437 mmol) mediante una jeringa. La reacción se
agitó durante 10 min a rt, se diluyó con EtOAc (200 ml), y se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó
sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en heptano/EtOAc 9:1 (300 ml) y se filtró. Los
sólidos filtrados se recogieron, y las aguas madres restantes se evaporaron parcialmente hasta la mitad del volumen
inicial, se enfriaron hasta 0°C, y se filtraron. Las dos cosechas de sólidos filtrados se combinaron para proporcionar
2,5,6-tricloronicotinamida.

15 Etapa 2: 2-Isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Intermedio B). A una suspensión de 3-amino-2-bromo-4-picolina (360 mg, 1,9 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) en THF (4 ml) se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio (II) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) con DCM (79 mg, 0,10 mmol). La suspensión resultante se desgasificó con argón durante 2 min, y entonces se añadió bromuro de 2-propilzinc (disolución 0,5 M en THF, 5,40 ml, 2,7 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). La disolución resultante se calentó a 60°C durante 17 h, después se detuvo el calentamiento, y la reacción se dejó enfriar hasta rt. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y disolución de NaOH 1 N (20 ml), y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-15% MeOH/DCM) para proporcionar 2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,72 (s a, 2 H), 3,14-3,25 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 151,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: 2,5,6-Tricloro-N-((2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida. A una suspensión a -78°C de 2,5,6-tricloronicotinamida (Intermedio A, 3,10 g, 13,8 mmol) en THF (46 ml) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (disolución 2 M en DCM, 7,4 ml, 14,7 mmol) mediante una jeringa. La suspensión resultante se calentó a 60°C durante 3,5 h, después se detuvo el calentamiento, y la reacción se enfrió hasta -78°C. Se añadió trietilamina (6,0 ml, 42,6 mmol), seguido de una disolución de 2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Intermedio B, 2,12 g, 14,1 mmol) a través de una cánula. La suspensión resultante se calentó a rt y se agitó durante 1 h, después se repartió entre agua (120 ml) y EtOAc (175 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en heptano/EtOAc 9:1 y se filtró. Los sólidos filtrados se recogieron para proporcionar 2,5,6-tricloro-N-((2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,31 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 3,24-3,33 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 400,9 (M+H)⁺.

Etapa 4: (M)-6,7-Dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C). A una disolución enfriada con hielo de 2,5,6-tricloro-N-((2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida (4,71 g, 11,7 mmol) en THF (55 ml) se añadió lentamente KHMDS (disolución 1 M en THF, 23,5 ml, 23,5 mmol) con una jeringa. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró, y la disolución resultante se agitó durante 30 min más a rt. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (125 ml), y se extrajo con EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-11% MeOH/DCM) para proporcionar 6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona como una mezcla de atropisómeros. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,27 (s a, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 2,82-2,92 (m, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). m/z (ESI, ion +ve): 365,0 (M+H)⁺.

Una mezcla de los atropisómeros de 6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (55,1 g) se purificó mediante SFC (AD, 250 x 50 mm, 5 μm, 50% MeOH/CO₂, 180 g/min, 102 bar) para obtener dos picos: Pico 1 ((P)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, 22,1 g, >99% ee) y Pico 2 ((M)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, 23,2 g, >99% ee).

Etapa 5: (M)-6-Cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio D). Una mezcla de (M)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C, 4,40 g, 12,1 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (2,53 g, 18,1 mmol; Combi-Blocks, San Diego, CA), KOAc (9,46 g, 96 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dcloropaladio (0,882 g, 1,21 mmol) en 1,4-dioxano (57 ml)/agua (1,7 ml) se burbujeó con nitrógeno y después se agitó a 90°C durante 2 h. Se añadió ácido (2-fluorofenil)borónico adicional (0,5 g), y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se añadió a un embudo de decantación, y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, 0-100% EtOAc/heptano) para dar (M)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4,03 g, 9,49 mmol, 79% de rendimiento) como una espuma blanquecina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s a, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,50 - 8,55 (m, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 4 H) 2,81 (spt, J = 6,7 Hz, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 1,24 (a d, J = 6,8 Hz, 3 H) 1,09 (a d, J = 6,6 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -112,87 (s, 1 F). m/z (ESI, ion +ve): 424,9 (M+H)⁺.

Etapa 6: (2R,5S,M)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una disolución de (M)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio D, 1,08 g, 2,54 mmol), tricloruro de fosforilo (0,284 ml, 3,05 mmol) y DIPEA (1,33 ml, 7,63 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se retiró del bloque de calentamiento, y se añadieron (2R,5S)-1-Boc-2,5-dimetilpiperazina (0,545 g, 2,54 mmol; AstaTech Inc., Bristol, PA) y DIPEA (1,328 ml, 7,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se añadió a un embudo de decantación, y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-70% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para dar (2R,5S,M)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (861 mg, 1,39 mmol, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 - 8,52 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,41 (a d, J = 5,4 Hz, 1 H) 7,04 - 7,21 (m, 4 H) 4,90 - 5,06 (m, 1 H) 4,34 - 4,69 (m, 1 H) 4,03 - 4,20 (m, 1 H) 3,78 - 4,01 (m, 2 H) 3,46 - 3,65 (m, 1 H) 2,63 - 2,80 (m, 1 H) 2,03 (s a, 3 H) 1,52 (s, 9 H) 1,25 - 1,31 (m, 6 H) 1,23 (a d, J = 7,0 Hz, 3 H) 1,08 (a d, J = 6,6 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -112,51 (s a, 1 F). m/z (ESI, ion +ve): 621,0 (M+H)⁺.

Etapa 7: 4-((2S,5R,M)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Una disolución de (2R,5S,M)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,861 g, 1,39 mmol) se agitó a rt durante 15 min en ácido 2,2,2-trifluoroacético (11 ml, 140 mmol). La mezcla de reacción se concentró a vacío. Una disolución del aceite resultante, DIPEA (0,724 ml, 4,16 mmol) y cloruro de acriloilo (0,5 M en DCM, 2,77 ml, 1,39 mmol) en DCM (7 ml) se agitó a rt durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se añadió a un embudo de decantación, y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para dar 4-

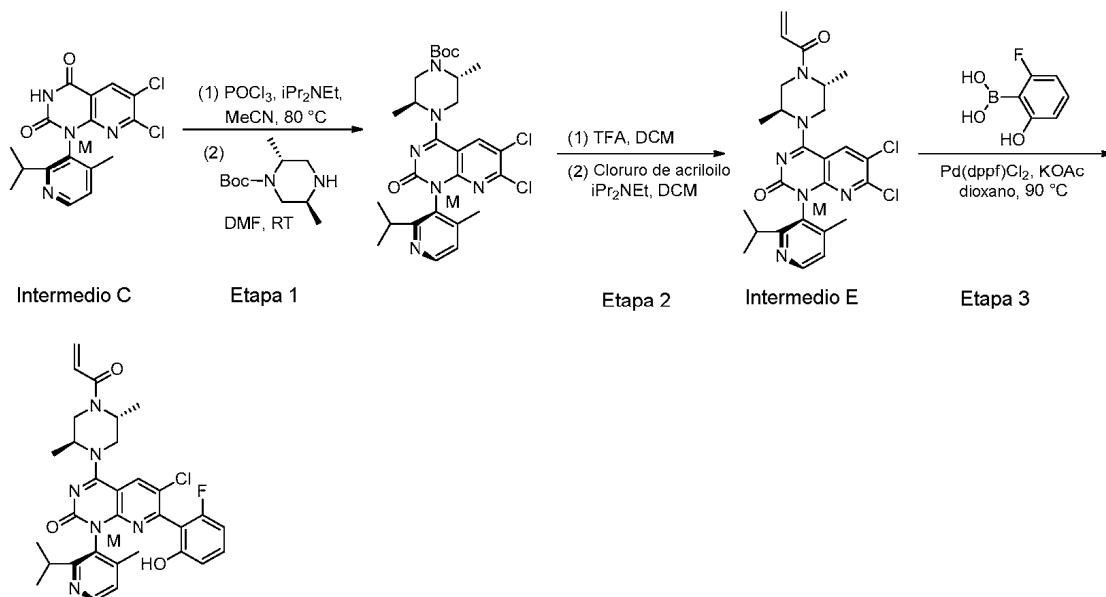
((2*S*,5*R**M*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (562 mg, 4,93 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 - 8,53 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,41 (a d, J = 6,2 Hz, 1 H) 7,04 - 7,22 (m, 4 H) 6,52 - 6,71 (m, 1 H) 6,40 (a t, J = 15,2 Hz, 1 H) 5,75 - 5,84 (m, 1 H) 5,02 - 5,21 (m, 1 H) 4,29 - 4,53 (m, 1 H) 3,46 - 4,09 (m, 4 H) 2,63 - 2,75 (m, 1 H) 2,03 (s a, 3 H) 1,39 - 1,49 (m, 3 H) 1,24 - 1,36 (m, 3 H) 1,23 (a d, J = 5,0 Hz, 3 H) 1,08 (a d, J = 6,2 Hz, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ -112,52 (s, 1 F), -112,48 (s, 1 F). m/z (ESI, ion +ve): 574,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

EJEMPLO 2

4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona

10



Etapa 1: (*2R,5S,M*)-4-(6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con (*M*)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C, 6,65 g, 18,2 mmol) y DIPEA (4,8 ml, 27,3 mmol) en acetonitrilo (91 ml), seguido de oxicloruro de fósforo (2,6 ml, 27,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 30 min, y después se concentró a vacío para dar (*M*)-4,6,7-tricloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona como un sólido marrón. El sólido marrón bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. m/z (ESI, +ve): 383,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Etapa 2: A una mezcla de (*M*)-4,6,7-tricloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona bruta y DIPEA (4,8 ml, 27,3 mmol) en DMF (50 ml) se añadió (*2R,5S*)-1-Boc-2,5-dimetilpiperazina (4,29 g, 20,03 mmol, AstaTech Inc., Bristol, PA), y la mezcla se agitó a rt durante 15 min. La mezcla se añadió a agua con hielo (80 ml), y se agitó durante 15 min. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar (*2R,5S,M*)-4-(6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,70 g, 8,37 mmol, 46,0% de rendimiento) como un sólido amarillo. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 . La disolución se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título adicional (5,51 g, 9,81 mmol, 53,9% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,59 (a d, J =4,8 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,40 (a d, J =2,7 Hz, 1 H), 4,87 (s a, 1 H), 4,23 - 4,44 (m, 1 H), 4,01 - 4,09 (m, 1 H), 3,95 (s a, 1 H), 3,73 (a dd, J =13,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,46 - 3,65 (m, 1 H), 2,67 - 2,76 (m, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,45 - 1,57 (m, 9 H), 1,36 (d, J =6,6 Hz, 3 H), 1,08 - 1,18 (m, 9 H). m/z (ESI, +ve): 561,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Etapa 3: 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio E). A una disolución de (*2R,5S,M*)-4-(6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato *terc*-butilo (5,51 g, 9,81 mmol) en DCM (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 134 mmol) a rt, y la mezcla se agitó durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a vacío para producir (*M*)-6,7-dicloro-4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona, m/z (ESI, +ve): 461,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

30

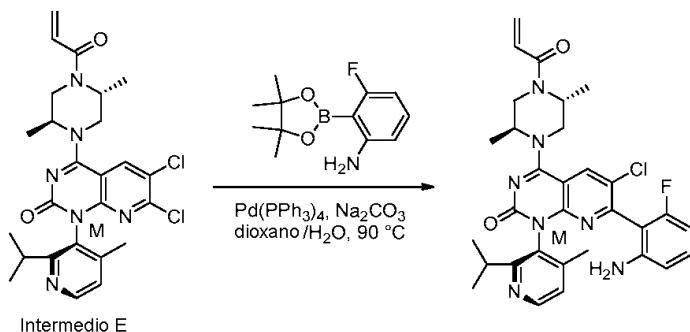
35

A la (*M*)-6,7-dicloro-4-((2*S,5R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona anterior y *N,N'*-diisopropiletilamina (8,6 ml, 49,1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de acriloilo (0,8 ml, 9,81 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), y se lavó con disolución sat. de cloruro de amonio (50 ml). A la fase acuosa se le añadió cloruro de sodio satd. (25 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre MgSO₄. La disolución se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite marrón. El aceite marrón bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-10% MeOH/DCM) para dar (*M*)-4-((2*S,5R*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (4,66 g, 9,04 mmol, 92% de rendimiento) como una espuma de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 - 8,54 (m, 2 H), 7,30 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 6,82 (ddd, J=16,5, 14,0, 10,5 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J=16,7, 2,2 Hz, 1 H), 5,74 (dt, J=10,4, 2,7 Hz, 1 H), 4,78 - 4,91 (m, 1 H), 4,39 - 4,75 (m, 1 H), 3,97 - 4,16 (m, 1 H), 3,94 (s a, 1 H), 3,83 (a d, J=3,9 Hz, 1 H), 3,49 (a dd, J=13,9, 3,7 Hz, 1 H), 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,25 - 1,32 (m, 3 H), 1,09 - 1,20 (m, 3 H), 1,05 (dd, J=11,4, 6,6 Hz, 6 H). *m/z* (ESI, +ve): 515,2 (M+H)⁺.

Etapa 3: 4-((2*S,5R,M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 4-((2*S,5R,M*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio E, 188 mg, 0,37 mmol), ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (114 mg, 0,73 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) con diclorometano (27 mg, 0,04 mmol), KOAc (179 mg, 1,82 mmol) y 1,4-dioxano (4,0 ml) con 2 gotas de agua. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto resultante se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-10% de EtOAc (con 10% de MeOH)/heptano) para dar 4-((2*S,5R,M*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (16 mg, 0,03 mmol, 7,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,10 (a d, J=17,6 Hz, 1 H), 8,44 (s a, 1 H), 8,38 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,10 - 7,31 (m, 2 H), 6,78 - 6,96 (m, 1 H), 6,59 - 6,75 (m, 2 H), 6,20 (dd, J=16,7, 2,0 Hz, 1 H), 5,68 - 5,84 (m, 1 H), 4,78 - 4,88 (m, 1 H), 4,50 (a d, J=1,7 Hz, 1 H), 4,08 - 4,29 (m, 2 H), 3,86 (a d, J=9,1 Hz, 2 H), 2,61 - 2,80 (m, 1 H), 1,91 (s a, 3 H), 1,35 (a d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,18 - 1,30 (m, 3 H), 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,95 (a d, J=6,4 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -115,82 (a d, J=266,2 Hz, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 591,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 3

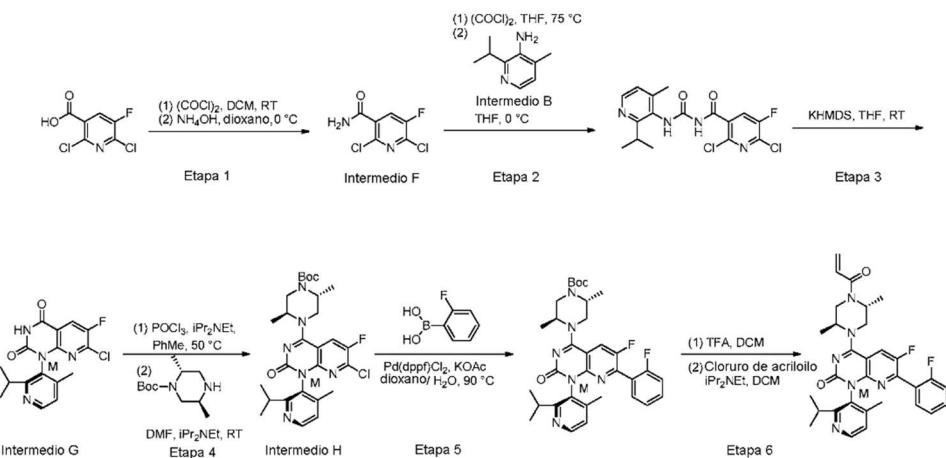
30 4-((2*S,5R,M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona



35 Una mezcla de 4-((2*S,5R,M*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio E, 3,07 g, 5,96 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,34 g, 0,30 mmol), éster de pinacol del ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (1,55 g, 6,55 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ), y polvo de carbonato de sodio anhídrico (3,16 g, 29,8 mmol), en 1,4-dioxano (20 ml)/agua (10 ml), se agitó a 90°C durante 40 min. A la mezcla resultante se le añadió agua (25 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre MgSO₄. La disolución se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto como un sólido amarillo. El producto bruto resultante se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-10% EtOAc (con 10% MeOH)/heptano) para dar 4-((2*S,5R,M*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (1,83 g, 3,09 mmol, 52,0% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,43 (s, 1 H), 8,39 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,00 - 7,11 (m, 1 H), 6,82 (a dd, J=16,6, 10,6 Hz, 1 H), 6,45 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 6,27 - 6,35 (m, 1 H), 6,19 (dd, J=16,6, 2,3 Hz, 1 H), 5,76 (ddd, J=10,1, 5,5, 2,2 Hz, 1 H), 5,07 - 5,19 (m, 2 H), 4,45 - 4,90 (m, 2 H), 3,47 - 4,24 (m, 4 H), 2,60 - 2,88 (m, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 3 H), 1,30 - 1,39 (m, 3 H), 1,16 - 1,29 (m, 3 H), 1,03 - 1,11 (m, 3 H), 0,87 - 1,03 (m, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -116,01 - -115,34 (m, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 590,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 4

4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona



Etapa 1: 2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida (Intermedio F). A una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoro-nicotínico (4,0 g, 19,1 mmol, AstaTech Inc., Bristol, PA) en DCM (48 ml) se añadió cloruro de oxalilo (disolución 2 M en DCM, 11,9 ml, 23,8 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (48 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente disolución de hidróxido de amonio (28-30% NH₃ base, 3,6 ml, 28,6 mmol) mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min, y después se concentró. El residuo se diluyó con una mezcla 1:1 de EtOAc/heptano, se agitó durante 5 min, y después se filtró. Los sólidos filtrados se descartaron, y las aguas madres restantes se concentraron parcialmente hasta la mitad del volumen original, y se filtraron. Los sólidos filtrados se lavaron con heptano y se secaron en un horno de presión reducida (45°C) durante la noche para proporcionar 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 210,9 (M+H)⁺.

Etapa 2: 2,6-Dicloro-5-fluoro-*N*-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida. A una suspensión enfriada con hielo de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (Intermedio F, 5,0 g, 23,9 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (disolución 2 M en DCM, 14,4 ml, 28,8 mmol) mediante una jeringa. La mezcla resultante se calentó a 75°C durante 1 h, después se detuvo el calentamiento, y la reacción se concentró hasta la mitad del volumen inicial. Después de enfriar hasta 0°C, se añadió THF (20 ml), seguido de una disolución de 2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Intermedio B, 3,59 g, 23,92 mmol) en THF (10 ml), gota a gota a través de una cánula. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y entonces la reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de salmuera y cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron para proporcionar 2,6-dicloro-5-fluoro-*N*-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida. Este material se usó sin más purificación en la siguiente etapa. *m/z* (ESI, ion +ve): 385,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: (*M*)-7-Cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio G). A una disolución enfriada con hielo de 2,6-dicloro-5-fluoro-*N*-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida (9,2 g, 24,0 mmol) en THF (40 ml) se añadió lentamente KHMDS (disolución 1 M en THF, 50,2 ml, 50,2 mmol) con una jeringa. El baño de hielo se retiró, y la mezcla resultante se agitó durante 40 min a rt. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-50% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar 7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona como una mezcla de atropisómeros. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,27 (s a, 1H), 8,48-8,55 (m, 2 H), 7,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 2,87 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 1,99-2,06 (m, 3 H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -126,90 (s, 1 F). *m/z* (ESI, ion +ve): 349,1 (M+H)⁺.

Una mezcla de los atropisómeros de 7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (648 g) se purificó mediante SFC (AD, 150 x 50 mm, 5 μm, 50% MeOH/CO₂, 180 g/min, 102 bar) para obtener dos picos: Pico 1 ((*P*)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, 230,6 g, >99% ee), y Pico 2 ((*M*)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, 227,8 g, 97,1% ee).

Etapa 4: (*2R,5S,M*)-4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio H). A una disolución de (*M*)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio G, 4,75 g, 13,62 mmol) en tolueno (54,5 ml) se añadió DIPEA (4,76 ml, 27,2 mmol), seguido de oxicloruro de fósforo (2,54 ml, 27,2 mmol). La reacción se calentó hasta 50°C durante 50 min. La reacción se concentró a vacío para dar (*M*)-4,7-dicloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona como un sólido marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa. *m/z* (ESI, +ve): 367,0 (*M*+H)⁺.

A (*M*)-4,7-dicloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona bruta se añadió DMF (113 ml), seguido de (*2R,5S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,92 g, 13,62 mmol, AstaTech Inc., Bristol, PA). A la disolución se añadió DIPEA (11,9 ml, 68,1 mmol) gota a gota con agitación. Después de agitar durante 5 min, la reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con LiCl 1 M y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-80% EtOAc:EtOH (3:1) en heptano) para proporcionar (*2R,5S,M*)-4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,85 g, 12,57 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido de color amarillo anaranjado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,49 (d, *J*=4,77 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 4,80 (s a, 1 H) 4,18 - 4,38 (m, 1 H) 3,99 (a d, *J*=14,72 Hz, 1 H) 3,78 - 3,90 (m, 1 H) 3,64 - 3,73 (m, 1 H) 3,45 - 3,61 (m, 1 H) 2,60 (dt, *J*=13,37, 6,58 Hz, 1 H) 1,95 (s, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 1,29 (a d, *J*=6,63 Hz, 3 H) 1,11 (a d, *J*=6,01 Hz, 3 H) 1,06 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 1,03 (d, *J*=6,63 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -128,25 (s, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 545,2 (*M*+H)⁺.

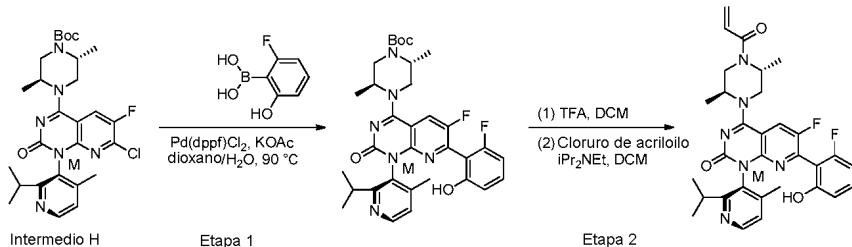
Etapa 5: (*2R,5S,M*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Un vial de dram con tapón de rosca de teflón se cargó con KOAc (0,330 g, 3,36 mmol). El vial se selló y se evació/rellenó con nitrógeno. Se añadió una disolución de (*2R,5S,M*)-4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio H, 0,366 g, 0,671 mmol) en dioxano (4,26 ml), seguido de agua (0,2 ml). La reacción se calentó hasta 90°C durante 2 min. Se añadieron aducto de diclorometano con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,049 g, 0,067 mmol, Strem Chemicals, Newburyport, MA) y ácido (2-fluorofenil)borónico (0,188 g, 1,343 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), y la reacción se agitó a 90°C durante 3 h. La reacción se enfrió a rt, y se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0-60% EtOAc:EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar (*2R,5S,M*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,336 g, 0,555 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 1 H) 7,26 - 7,38 (m, 3 H) 7,22 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 4,84 (s a, 1 H) 4,25 - 4,42 (m, 1 H) 4,12 (a d, *J*=13,89 Hz, 1 H) 3,83 (a d, *J*=12,44 Hz, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 3,46 - 3,63 (m, 1 H) 2,70 (dt, *J*=13,48, 6,74 Hz, 1 H) 1,95 (s, 3 H) 1,46 (s, 9 H) 1,33 (d, *J*=6,63 Hz, 3 H) 1,16 - 1,20 (m, 3 H) 1,08 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 0,98 (d, *J*=6,63 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -113,72 (m, 1 F) -129,04 (m, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 605,2 (*M*+H)⁺.

Etapa 6: 4-((*2S,5R,M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(H)-ona. A una disolución de (*2R,5S,M*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,335 g, 0,554 mmol) en DCM (11,1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,65 ml, 22,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 4-((*2S,5R,M*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona, que se usó sin purificación adicional.

La 4-((*2S,5R,M*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona bruta se recogió en DCM (15 ml). Se añadió DIPEA (0,484 ml, 2,77 mmol), seguido de cloruro de acriloilo (disolución 1,1 M en DCM, 0,453 ml, 0,499 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 20-80% EtOAc:EtOH (3:1)/heptano) para producir 4-((*2S,5R,M*)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,184 g, 0,329 mmol, 59,5% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 8,33 - 8,39 (m, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,25 - 7,39 (m, 3 H) 7,23 (d, *J*=4,77 Hz, 1 H) 6,77 - 6,93 (m, 1 H) 6,14 - 6,26 (m, 1 H) 5,71 - 5,81 (m, 1 H) 4,11 - 4,97 (m, 4 H) 3,48 - 3,93 (m, 2 H) 2,71 (td, *J*=6,27, 3,63 Hz, 1 H) 1,95 (s, 3 H) 1,32 (a t, *J*=7,26 Hz, 3 H) 1,17 - 1,28 (m, 3 H) 1,08 (d, *J*=6,63 Hz, 3 H) 0,98 (a d, *J*=6,63 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -113,88 - -113,54 (m, 1 F) -129,19 - -128,86 (m, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 559,2 (*M*+H)⁺.

EJEMPLO 5

4-((*2S,5R,M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona



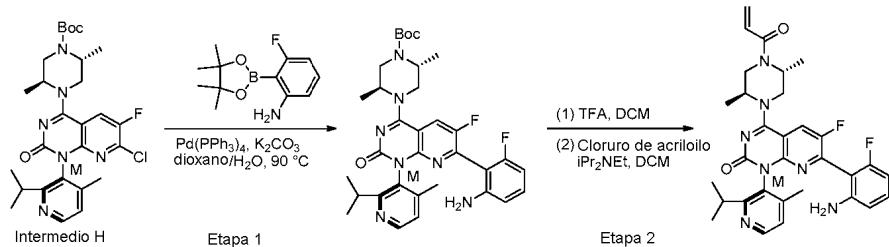
Etapa 1: (*2R,5S,M*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Un vial de dram con tapón de rosca de teflón se cargó con KOAc (0,315 g, 3,21 mmol). El vial se tapó, y se evacuó/rellenó con nitrógeno. Se añadió una disolución de (*2R,5S,M*)-4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio H, 0,35 g, 0,642 mmol) en dioxano (4,08 ml), seguido de agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 2 min. Se añadieron aducto de diclorometano con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,047 g, 0,064 mmol, Strem Chemicals, Newburyport, MA) y ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (0,200 g, 1,28 mmol, Wuxi), y la reacción se agitó a 90°C durante 3 h. La reacción se enfrió a rt y se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-60% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar (*2R,5S,M*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,375 g, 0,604 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,19 (s a, 1 H) 8,39 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=8,91 Hz, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,19 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 6,74 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 6,69 (t, J=8,81 Hz, 1 H) 4,76 - 4,88 (m, 1 H) 4,26 - 4,44 (m, 1 H) 4,15 (a d, J=14,30 Hz, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 3,71 (m, 1 H) 3,41 - 3,66 (m, 1 H) 2,69 (quin, J=6,63 Hz, 1 H) 1,91 (s, 3 H) 1,46 (s, 9 H) 1,34 (d, J=6,43 Hz, 3 H) 1,19 (m, 3 H) 1,07 (d, J=6,43 Hz, 3 H) 0,95 (d, J=6,84 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -115,55 (m, 1 F) -128,46 (s a, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 621,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. A una disolución de (2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,375 g, 0,604 mmol) en DCM (12,1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,80 ml, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 4-((2*S*,5*R*,*M*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona, que se usó sin purificación.

La 4-((2*S*,5*R*,*M*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona bruta se recogió en DCM (15 ml), y se enfrió hasta 0°C. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,528 ml, 3,02 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de acriloilo (disolución 1,1 M en DCM, 0,549 ml, 0,604 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluente: 0-80% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano). El producto obtenido contenía una pequeña cantidad de impureza bis-acilada (acilación del grupo hidroxi fenólico, además del nitrógeno de piperazina). El material se trató con THF (3 ml) y NaOH 1N (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, y la mezcla se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, y la acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para producir 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (0,17 g, 0,296 mmol, 49,0% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,20 (s a, 1 H) 8,39 (a d, *J*=4,35 Hz, 1 H) 8,26 - 8,32 (m, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,19 (a d, *J*=4,15 Hz, 1 H) 6,78 - 6,94 (m, 1 H) 6,65 - 6,77 (m, 2 H) 6,16 - 6,25 (m, 1 H) 5,73 - 5,82 (m, 1 H) 4,10 - 4,94 (m, 4 H) 3,45 - 3,93 (m, 2 H) 2,65 - 2,75 (m, 1 H) 1,91 (s, 3 H) 1,33 (a t, *J*=6,01 Hz, 3 H) 1,19 - 1,30 (m, 3 H) 1,07 (a d, *J*=6,63 Hz, 3 H) 0,95 (a d, *J*=5,80 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -115,59 - -115,51 (m, 1 F) -128,49 - -128,38 (m, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 575,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 6

45 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona



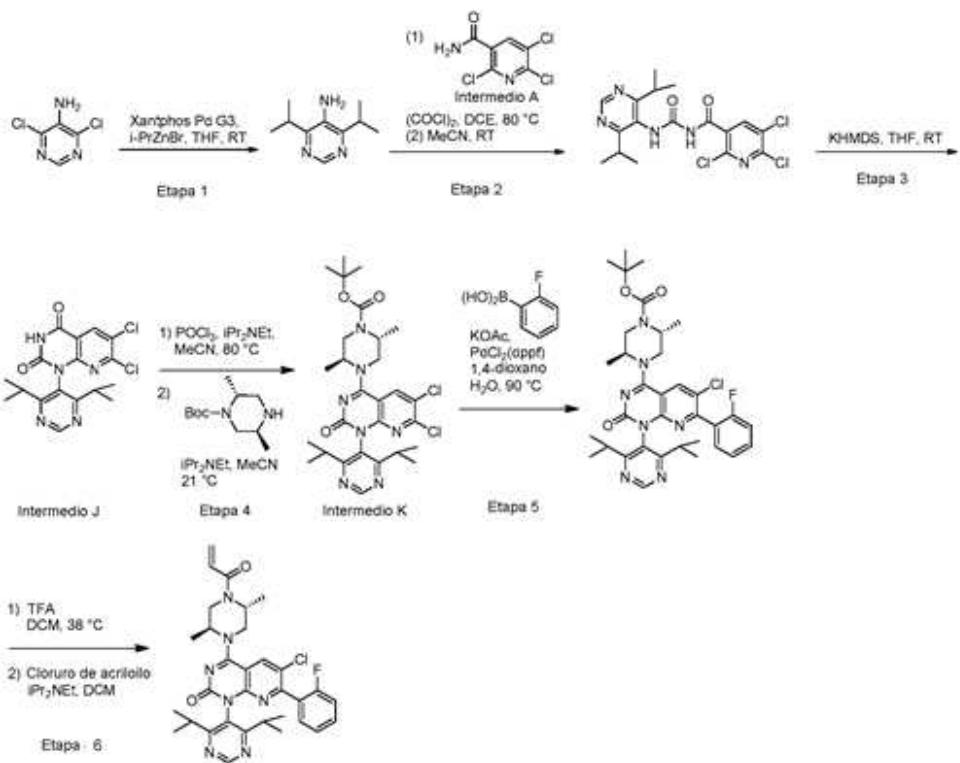
Etapa 1: (*2R,5S,M*)-4-(7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Un vial de dram con tapón de rosca de teflón se cargó con carbonato de potasio (0,152 ml, 2,52 mmol), éster de pinacol de ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (0,132 ml, 0,555 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ), (*2R,5S,M*)-4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio H, 0,275 g, 0,505 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,058 g, 0,050 mmol, Strem Chemicals, Newburyport, MA). El vial se tapó, y se evació/rellenó con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (1,68 ml), seguido de agua (0,841 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se mezclaron, y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 20-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar (*2R,5S,M*-4-(7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,3 g, 0,484 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo/naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (d, J=4,98 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=9,54 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=4,98 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 6,49 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 6,34 - 6,41 (m, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 4,81 (s a, 1 H) 4,25 - 4,44 (m, 1 H) 4,13 (a d, J=13,89 Hz, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 1 H) 3,72 (a d, J=13,89 Hz, 1 H) 3,48 - 3,64 (m, 1 H) 2,66 - 2,79 (m, 1 H) 1,94 (s, 3 H) 1,46 (s, 8 H) 1,43 - 1,49 (m, 1 H) 1,34 (d, J=6,43 Hz, 3 H) 1,20 (a dd, J=6,84, 2,90 Hz, 3 H) 1,07 (d, J=6,63 Hz, 3 H) 0,96 (d, J=6,63 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -114,23 (a d, J=28,61 Hz, 1 F) -127,15 (a d, J=28,61 Hz, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 620,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona. A una disolución de (2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,3 g, 0,484 mmol) en DCM (9,68 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,44 ml, 19,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar (*M*)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona bruta, que se usó sin purificación adicional.

A la (*M*)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona bruta se añadió DCM (10 ml). La disolución se enfrió hasta -20°C. Se añadió DIPEA (0,423 ml, 2,42 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de acriloilo (disolución 1,1 M en DCM, 0,396 ml, 0,436 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-80% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano). El sólido amarillo obtenido se recogió en EtOAc y se lavó secuencialmente con 1:1 NaHCO₃ saturado:agua y salmuera, y después se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para producir 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,184 g, 0,321 mmol, 66,3% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (d, *J*=4,77 Hz, 1 H) 8,27 - 8,32 (m, 1 H) 7,21 - 7,24 (m, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 6,78 - 6,92 (m, 1 H) 6,48 (d, *J*=8,29 Hz, 1 H) 6,34 - 6,41 (m, 1 H) 6,20 (dd, *J*=16,59, 2,28 Hz, 1 H) 5,73 - 5,79 (m, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 4,12 - 4,91 (m, 4 H) 3,47 - 3,89 (m, 2 H) 2,66 - 2,78 (m, 1 H) 1,94 (s, 3 H) 1,33 (t, *J*=6,53 Hz, 3 H) 1,18 - 1,29 (m, 3 H) 1,07 (d, *J*=6,63 Hz, 3 H) 0,96 (d, *J*=6,63 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -114,36 - -114,15 (m, 1 F) -127,28 - -127,04 (m, 1 F). *m/z* (ESI, +ve): 573,6 (M+H)⁺.

EJEMPLO 7

4-((2*S*,5*R*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona



Etapa 1: 4,6-Diisopropilpirimidin-5-amina. Una disolución de 4,6-dicloro-5-aminopirimidina (3,00 g, 18,29 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA) en THF (18 ml) se desgasificó burbujeando argón en la mezcla durante 5 min. Se añadió bromuro de 2-propilzinc (disolución 0,5 M en THF, 91,0 ml, 45,5 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) mediante una jeringa, seguido de XantPhos Pd G3 (434 mg, 0,46 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). La mezcla resultante se agitó a rt durante 16 h, y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc, y el filtrado se recogió y se concentró a vacío para producir 4,6-diisopropilpirimidin-5-amina (3,45 g). Este material se usó sin más purificación en la siguiente etapa. *m/z* (ESI, ión +ve): 180,2 (M+H)⁺.

- 5 Etapa 2: 2,5,6-Tricloro-N-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)nicotinamida. Una disolución de 2,5,6-tricloronicotinamida (Intermedio A, 3,30 g, 14,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (49 ml) se trató con cloruro de oxalilo (disolución 2 M en DCM, 11,0 ml, 22,0 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 45 min, después se detuvo el calentamiento y la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (49 ml), se enfrió hasta -10°C, y se añadió una disolución de 4,6-diisopropilpirimidin-5-amina (3,15 g, 17,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a través de una cánula. La mezcla resultante se agitó a rt durante la noche, y después se concentró a vacío. El residuo se suspendió en heptano/EtOAc 10:1 tibio (110 ml), y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-40% EtOAc/heptano) para proporcionar 2,5,6-tricloro-N-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)nicotinamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,30-11,46 (m, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,95-9,01 (m, 1 H), 8,65-8,72 (m, 1 H), 3,26 (s, 2 H), 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 12 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 430,0 (M+H)⁺.
- 10 Etapa 3: 6,7-Dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio J). A una disolución a -20°C de 2,5,6-tricloro-N-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)nicotinamida (2,10 g, 4,9 mmol) en THF (49 ml) se añadió KHMDS (disolución 1 M en THF, 12,2 ml, 12,2 mmol). Se eliminó el baño de enfriamiento, y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a rt. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml), se diluyó con salmuera, y se extrajo con EtOAc/MeOH 3:1. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se suspendió en heptano/EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,33 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 2,90-3,02 (m, 2 H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 394,1 (M+H)⁺.
- 15 Etapa 4: (2*R*,5*S*)-4-(6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio K). A un matraz de fondo redondo de 150 ml se añadió 6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio J, 0,400 g, 1,01 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,230 ml, 1,32 mmol) en acetonitrilo (5,07 ml). Después, a la mezcla de reacción se añadió lentamente oxícloruro de fósforo (0,113 ml, 1,22 mmol). El matraz se equipó con un condensador enfriado por aire, después la mezcla se agitó y se calentó a 80°C, mientras permanecía bajo una atmósfera inerte (N₂) durante 30 min.
- 20
- 25
- 30
- 35

La reacción se detuvo en este punto, y la mezcla se retiró del baño de calentamiento y se dejó enfriar a rt. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente DIPEA (0,5 ml) a la mezcla. Después, a la mezcla de reacción se añadió lentamente una mezcla de (*2R,5S*)-1-Boc-2,5-dimetilpiperazina (0,435 g, 2,03 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se retiró el baño de hielo, y se permitió que la mezcla total se calentara lentamente hasta rt durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El material bruto se adsorbió en un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-50% EtOAc/heptano) para producir (*2R,5S*)-4-(6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,402 g, 0,681 mmol, 67,1% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. *m/z* (ESI, ion +ve): 590,2 (M+H)⁺.

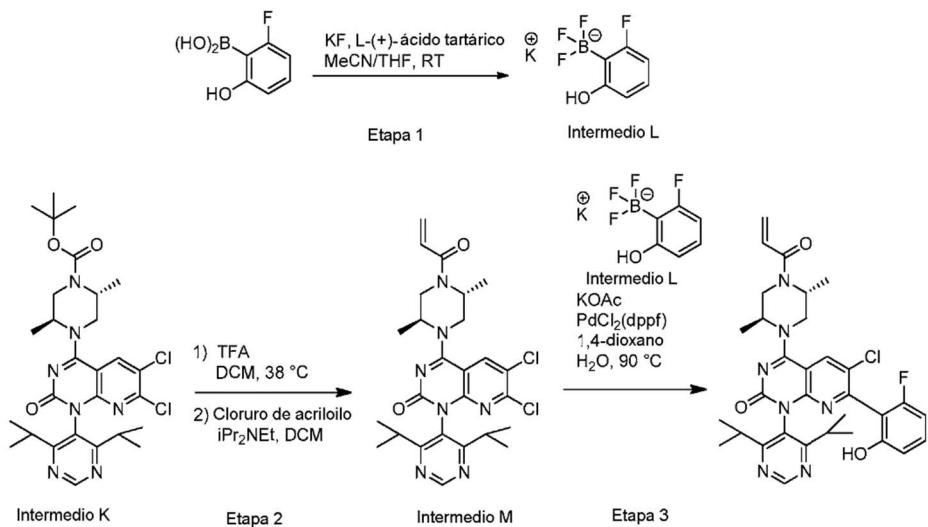
Etapa 5: (*2R,5S*)-4-(6-Cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (*2R,5S*)-4-(6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio K, 0,250 g, 0,423 mmol) y KOAc (0,125 g, 1,27 mmol) en 1,4-dioxano (2,12 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando N₂ en la mezcla durante 5 min. Después, a la mezcla de reacción se añadieron (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (0,031 g, 0,042 mmol), seguido de ácido 2-fluorofenilborónico (0,118 g, 0,847 mmol) y agua (0,3 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con disolución sat. ac. de cloruro de amonio y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% EtOAc/heptano) para proporcionar (*2R,5S*)-4-(6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,245 g, 0,377 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. *m/z* (ESI, ion +ve): 650,3 (M+H)⁺.

Etapa 6: 4-((2*S,5R*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (*2R,5S*)-4-(6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,235 g, 0,361 mmol) y ácido trifluoroacético (0,269 ml, 3,61 mmol) en DCM (3,61 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 38°C durante 2,5 h, mientras permanecía bajo una atmósfera inerte (N₂). La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-((2*S,5R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona, que se llevó directamente a la siguiente etapa de la síntesis, sin purificación adicional.

6-Cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-((2*S,5R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona se disolvió en diclorometano (3,61 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió DIPEA (0,758 ml, 4,34 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó agitar durante 2 min. A la mezcla se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (0,029 ml, 0,361 mmol). La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ sat. ac., y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-5% MeOH/DCM) para producir 4-((2*S,5R*)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (0,110 g, 0,182 mmol, 50,4% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,07 (s, 1 H) 8,50 (d, *J*=4,98 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,20 (t, *J*=6,91 Hz, 1 H) 6,78 - 6,91 (m, 1 H) 6,20 (a d, *J*=17,21 Hz, 1 H) 5,73 - 5,79 (m, 1 H) 4,89 (s a, 1 H) 4,79 (s a, 1 H) 4,14 - 4,28 (m, 1 H) 4,08 (a d, *J*=5,18 Hz, 1 H) 3,88 (a t, *J*=13,58 Hz, 2 H) 3,16 - 3,28 (m, 2 H) 2,66 - 2,80 (m, 2 H) 1,32 - 1,39 (m, 3 H) 1,19 - 1,22 (m, 1 H) 1,09 (dd, *J*=6,63, 2,70 Hz, 6 H) 0,95 (a d, *J*=6,43 Hz, 6 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 604,4 (M+H)⁺.

EJEMPLO 8

4-((2*S,5R*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona



Etapa 1: (2-Fluoro-6-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (Intermedio L). Se añadió una disolución de fluoruro de potasio (44,7 g, 770 mmol) en agua (75 ml) a una suspensión de ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (30 g, 192 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) en acetonitrilo (750 ml). La mezcla se agitó durante 2 min, y después se añadió una disolución de ácido L-(+)-tartárico (72,2 g, 481 mmol) en THF (375 ml) durante un período de 10 min a través de un embudo de adición. La mezcla se agitó vigorosamente con un agitador mecánico durante 1 h, y la suspensión resultante se filtró, y los sólidos filtrados se lavaron con una pequeña cantidad de THF. Los sólidos se descartaron, y el filtrado se concentró parcialmente hasta que los sólidos comenzaron a precipitar de la disolución. A continuación, la mezcla se enfrió hasta -20°C y se agitó durante 16 h. La reacción se calentó lentamente, y se añadió 2-propanol (20 ml). La suspensión resultante se filtró, y los sólidos filtrados se lavaron con 2-propanol. El filtrado se concentró parcialmente de nuevo hasta que se formó una suspensión, y entonces se enfrió hasta -20°C y se agitó durante 20 min adicionales. La suspensión resultante se diluyó con 2-propanol y se filtró, y los sólidos filtrados se lavaron con 2-propanol. Los dos lotes de sólidos se combinaron para proporcionar 2-fluoro-6-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07 (c, *J* = 14,7 Hz, 1 H) 6,93 (c, *J* = 7,5 Hz, 1 H) 6,30-6,38 (m, 2 H).

Etapa 2: 4-((2S,5R)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio M). A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (2*R*,5*S*)-4-(6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio K, 0,479 g, 0,811 mmol) y ácido trifluoroacético (1,21 ml, 16,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (4,06 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 70°C durante 1 h, mientras permanecía bajo una atmósfera inerte (N_2). La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona, que se llevó directamente a la siguiente etapa de la síntesis, sin más purificación.

6,7-Dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona se diluyó con DCM (4 ml), después la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió DIPEA (1,70 ml, 9,73 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó en agitación durante 2 min. Se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (0,066 ml, 0,811 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se diluyó con DCM y NaHCO₃ sat. ac., entonces las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% EtOAc/heptano, después con un gradiente de 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar 4-((2*S*,5*R*)-4-acriloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,397 g, 0,729 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido tostado. *m/z* (ESI, ion +ve): 544,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: 4-((2S,5R)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-((2S,5R)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio M, 0,152 g, 0,279 mmol) y KOAc (0,082 g, 0,837 mmol) en 1,4-dioxano (1,40 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando argón en la mezcla durante 5 min. Entonces se añadió a la mezcla (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (0,020 g, 0,028 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 10 min. Despues, una mezcla de trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (Intermedio L, 0,183 g, 0,837 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción, seguido de agua (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 90°C durante 1 hora. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar 4-((2S,5R)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona.

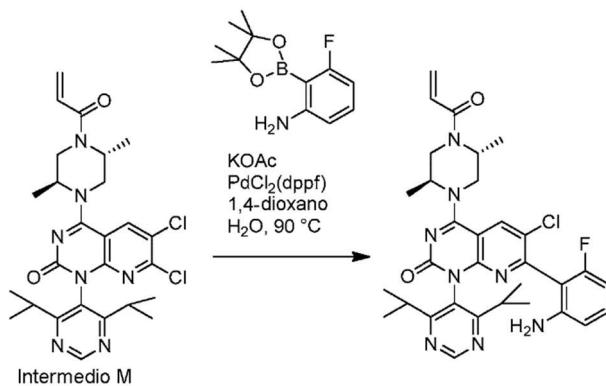
(0,115 g, 0,185 mmol, 66,4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,12 (a d, $J=13,27$ Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 8,48 (s a, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 6,84 (td, $J=17,52, 10,57$ Hz, 1 H) 6,64 - 6,75 (m, 2 H) 6,20 (dd, $J=16,69, 2,18$ Hz, 1 H) 5,73 - 5,80 (m, 1 H) 4,75 - 4,98 (m, 2 H) 4,14 - 4,30 (m, 1 H) 3,80 - 3,95 (m, 2 H) 3,39 - 3,54 (m, 1 H) 2,56 - 2,78 (m, 2 H) 1,19 - 1,39 (m, 6 H) 1,03 - 1,15 (m, 6 H) 0,95 (s a, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 620,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

EJEMPLO 9

4-((2*S,5R*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona

10



Intermedio M

4-((2*S,5R*)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-((2*S,5R*)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio M, 0,230 g, 0,422 mmol) y KOAc (0,124 g, 1,27 mmol) en 1,4-dioxano (2,11 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando argón en la mezcla durante 5 min. Después se añadió a la mezcla (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (0,031 g, 0,042 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 10 min. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió lentamente una mezcla de éster de pinacol del ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (0,200 g, 0,845 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ) en 1,4-dioxano (1 ml), seguido de 6 gotas de agua. La mezcla de reacción global se agitó y se calentó a 90°C durante 1 h. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-5% MeOH/DCM) para proporcionar 4-((2*S,5R*)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,155 g, 0,250 mmol, 59,3% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,05 (s, 1 H) 8,45 - 8,49 (m, 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 1 H) 6,78 - 6,91 (m, 1 H) 6,44 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H) 6,31 (c, $J=9,12$ Hz, 1 H) 6,19 (dd, $J=16,59, 2,07$ Hz, 1 H) 5,72 - 5,79 (m, 1 H) 5,11 (a d, $J=11,40$ Hz, 2 H) 4,72 - 4,95 (m, 2 H) 4,09 - 4,24 (m, 1 H) 3,82 - 4,01 (m, 2 H) 3,44 - 3,61 (m, 1 H) 2,78 - 2,94 (m, 1 H) 2,53 - 2,68 (m, 1 H) 1,17 - 1,37 (m, 6 H) 1,07 (s, 6 H) 0,87 - 1,03 (m, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 619,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

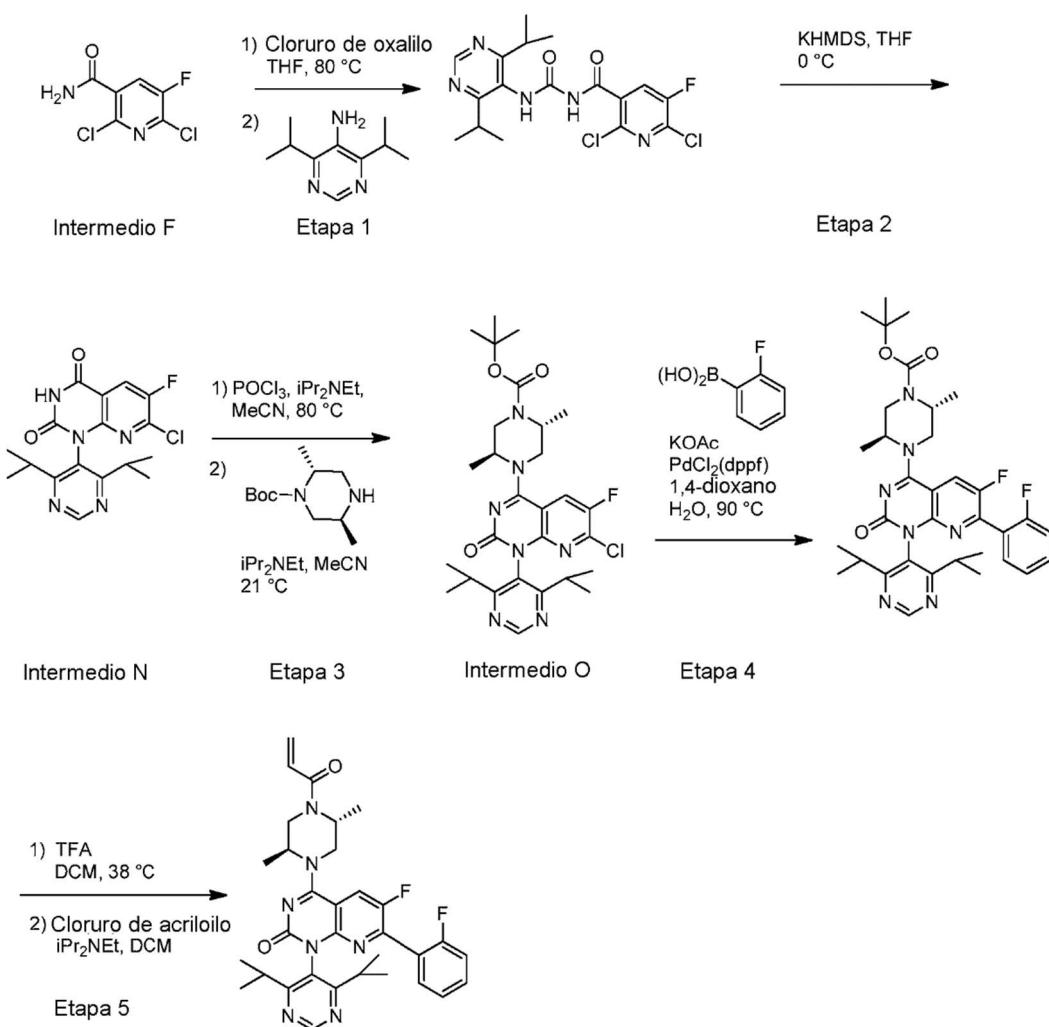
20

25

EJEMPLO 10

4-((2*S,5R*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona

30



5 Etapa 1: 2,6-Dicloro-N-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)-5-fluoronicotinamida. A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Intermedio F**, 4,45 g, 21,3 mmol) y cloruro de oxalilo (16,0 ml, 31,9 mmol) en THF (71,0 ml). El matraz se equipó con un condensador enfriado por aire, y la mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar cloruro de (2,6-dicloro-5-fluoronicotinol)carbámico, que se llevó a la siguiente etapa de la síntesis, sin purificación adicional.

10 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió isocianato de (2,6-dicloro-5-fluoronicotinol)carbamoilo (material bruto del etapa anterior) en tetrahidrofurano (71,0 ml). Después, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de 4,6-diisopropilpirimidin-5-amina (4,01 g, 22,4 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se dejó agitar bajo una atmósfera inerte (N_2), mientras permanecía a rt durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-40% EtOAc/heptano) para producir 2,6-dicloro-N-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)-5-fluoronicotinamida (7,74 g, 18,7 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,41 (s a, 1 H) 9,66 (s a, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 8,54 (a d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 1,17 (d, $J=6,84$ Hz, 12 H). m/z (ESI, ion +ve): 414,0 ($M+H$)⁺.

20 Etapa 2: 7-Cloro-1-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)-5-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio N). A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 2,6-dicloro-N-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)-5-fluoronicotinamida (4,00 g, 9,66 mmol) en THF (48,3 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de agua/hielo húmedo. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota durante 5 min bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, disolución 1 M en THF (12,1 ml, 12,1 mmol), mediante un embudo de adición. Se retiró el baño de hielo, y se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta rt, mientras se agitaba bajo una atmósfera inerte (N_2) durante 1 h. Se añadió gota a gota más KHMDS (0,5 equiv; 6 ml) a la mezcla de reacción, hasta que se consumió la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio sat. ac. (50 ml), entonces la mezcla se diluyó con EtOAc-MeOH (3:1) y disolución de salmuera. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 7-Cloro-1-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)-5-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio N).

25 Etapa 3: 7-Cloro-1-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)-5-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio O). A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 7-Cloro-1-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)-5-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio N, 4,00 g, 9,66 mmol) en THF (48,3 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de agua/hielo húmedo. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota durante 5 min bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, disolución 1 M en THF (12,1 ml, 12,1 mmol), mediante un embudo de adición. Se retiró el baño de hielo, y se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta rt, mientras se agitaba bajo una atmósfera inerte (N_2) durante 1 h. Se añadió gota a gota más KHMDS (0,5 equiv; 6 ml) a la mezcla de reacción, hasta que se consumió la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio sat. ac. (50 ml), entonces la mezcla se diluyó con EtOAc-MeOH (3:1) y disolución de salmuera. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 7-Cloro-1-((4,6-diisopropilpirimidin-5-il)carbamoyl)-5-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio O).

diona (2,58 g, 6,84 mmol, 70,9% de rendimiento) como un sólido tostado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,03 - 12,52 (m, 1 H) 8,97 - 9,23 (m, 1 H) 8,25 - 8,58 (m, 1 H) 2,80 (dt, $J=13,22$, 6,56 Hz, 2 H) 0,96 (d, $J=6,63$ Hz, 6 H) 0,85 (d, $J=6,63$ Hz, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 378,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

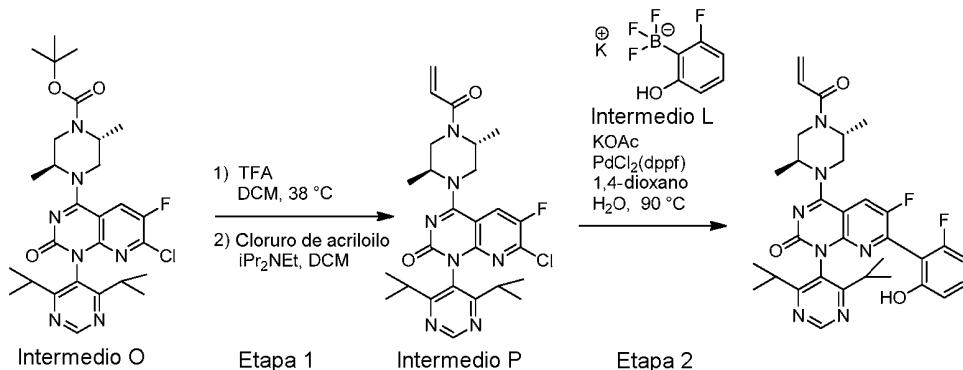
Etapa 3: (2*R*,5*S*)-4-(7-Cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio O). A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio N, 0,300 g, 0,794 mmol) y DIPEA (0,180 ml, 1,03 mmol) en acetonitrilo (7,94 ml). Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción oxicloruro de fósforo (0,089 ml, 0,953 mmol). El matraz se equipó con un condensador enfriado por aire, y la mezcla se agitó y calentó a 80°C, mientras permanecía bajo una atmósfera inerte (N_2) durante 45 min. La mezcla de reacción se retiró del baño de calor, y se dejó enfriar hasta rt. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Después, se añadió lentamente DIPEA (0,5 ml) a la mezcla de reacción. Entonces a la mezcla de reacción se añadió lentamente una mezcla de (2*R*,5*S*)-1-Boc-2,5-dimetilpiperazina (0,213 g, 0,993 mmol) en acetonitrilo (1 ml). Se retiró el baño de hielo, y se permitió que la mezcla total se calentara lentamente a rt durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% EtOAc/heptano) para proporcionar (2*R*,5*S*)-4-(7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,247 g, 0,430 mmol, 54,2% de rendimiento) como un sólido tostado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,15 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H) 5,14 (t, $J=5,81$ Hz, 1 H) 4,49 (d, $J=5,80$ Hz, 3 H) 4,06 (a d, $J=13,89$ Hz, 1 H) 3,66 (s a, 1 H) 2,66 - 2,72 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,31 (d, $J=6,63$ Hz, 3 H) 1,10 - 1,14 (m, 3 H) 1,09 (s, 6 H) 0,98 - 1,04 (m, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 574,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 4: (2*R*,5*S*)-4-(1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (2*R*,5*S*)-4-(7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio O, 0,225 g, 0,392 mmol) y KOAc (0,115 g, 1,18 mmol) en 1,4-dioxano (2,54 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando N_2 en la mezcla durante 5 min. Entonces se añadieron a la mezcla de reacción (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (0,029 g, 0,039 mmol), seguido de ácido 2-fluorofenilborónico (0,066 g, 0,470 mmol) y agua (0,1 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con disolución sat. ac. cloruro de amonio y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% EtOAc/heptano) para proporcionar (2*R*,5*S*)-4-(1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,225 g, 0,355 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido tostado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,09 (s, 1 H) 8,34 (d, $J=9,54$ Hz, 1 H) 7,55 (a d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,25 (m, 3 H) 4,85 (s a, 1 H) 4,27 - 4,40 (m, 1 H) 4,16 (a d, $J=14,10$ Hz, 1 H) 3,71 (a d, $J=13,48$ Hz, 2 H) 3,46 - 3,61 (m, 1 H) 2,68 - 2,77 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 1,34 (d, $J=6,63$ Hz, 3 H) 1,18 (a d, $J=6,22$ Hz, 3 H) 1,09 (s, 6 H) 0,94 (d, $J=6,63$ Hz, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 634,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 5: 4-((2*S*,5*R*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (2*R*,5*S*)-4-(1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,225 g, 0,355 mmol) y ácido trifluoroacético (0,265 ml, 3,55 mmol) en DCM (3,37 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 38°C durante 2,5 h, mientras permanecía bajo una atmósfera inerte (N_2). La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. Este material se llevó directamente a la siguiente etapa de la síntesis, sin más purificación.

La 1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona bruta se diluyó con diclorometano (3,37 ml), y se enfrió hasta 0°C. Después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,744 ml, 4,26 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó en agitación durante 2 min. Se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (0,029 ml, 0,355 mmol) a la mezcla de reacción, y se dejó agitar bajo una atmósfera inerte (N_2) durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y NaHCO_3 sat. ac., después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-5% MeOH/DCM) para producir 4-((2*S*,5*R*)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,070 g, 0,119 mmol, 33,5% de rendimiento) como un sólido tostado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,03 (s, 1 H) 8,30 (dd, $J=9,43$, 4,87 Hz, 1 H) 7,48 (c, $J=6,98$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 3 H) 6,71 - 6,84 (m, 1 H) 6,12 (a d, $J=17,00$ Hz, 1 H) 5,69 (a d, $J=10,16$ Hz, 1 H) 4,67 - 4,89 (m, 2 H) 4,06 - 4,19 (m, 1 H) 3,74 - 3,85 (m, 2 H) 2,65 (dq, $J=12,75$, 6,39 Hz, 2 H) 1,27 (t, $J=5,91$ Hz, 3 H) 1,19 (a d, $J=6,63$ Hz, 2 H) 1,12 (d, $J=6,63$ Hz, 2 H) 1,02 (dd, $J=6,63$, 1,87 Hz, 6 H) 0,87 (d, $J=6,63$ Hz, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 588,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

4-((2S,5R)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



5

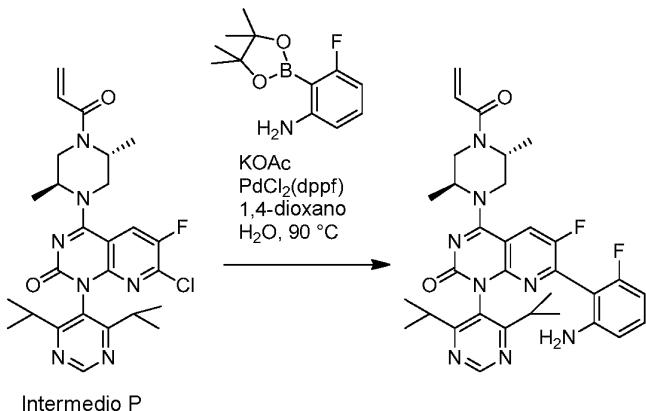
Etapa 1: 4-((2S,5R)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio P). A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (2R,5S)-4-(7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio O, 0,590 g, 1,03 mmol) y ácido trifluoroacético (1,53 ml, 20,5 mmol) en DCM (3,37 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 38°C durante 16 h, mientras permanecía bajo una atmósfera inerte (N_2). La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Este material se llevó directamente a la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional.

La 7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona bruta se diluyó con DCM (3,37 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió DIPEA (2,15 ml, 12,3 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó en agitación durante 2 min. Se añadió gota a gota cloruro de aciloilo (0,084 ml, 1,03 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se diluyó con DCM y $NaHCO_3$ sat. ac., y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% $EtOAc/heptano$, seguido de un gradiente de 0-5% $MeOH/DCM$) para producir 4-((2S,5R)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,472 g, 0,894 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido tostado. m/z (ESI, ion +ve): 528,1 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: 4-((2S,5R)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-((2S,5R)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio P, 0,210 g, 0,398 mmol) y KOAc (0,117 g, 1,19 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando argón en la mezcla durante 5 min. Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (0,029 g, 0,040 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 10 min. Despues, a la mezcla de reacción se añadió lentamente trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (Intermedio L, 0,173 g, 0,795 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), seguido de agua (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 90°C durante 1 hora. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-5% $MeOH$ en DCM) para producir 4-((2S,5R)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,180 g, 0,298 mmol, 75,0% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,20 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 8,32 (dd, $J=8,91, 4,15$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 6,65 - 6,90 (m, 3 H) 6,18 (dd, $J=16,59, 2,07$ Hz, 1 H) 5,72 - 5,78 (m, 1 H) 4,73 - 4,96 (m, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 3,85 (s a, 2 H) 3,41 - 3,56 (m, 1 H) 2,62 - 2,74 (m, 2 H) 1,19 - 1,36 (m, 6 H) 1,08 (dd, $J=6,63, 1,45$ Hz, 6 H) 0,93 (a d, $J = 5,39$ Hz, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 604,1 ($M+H$)⁺.

EJEMPLO 12

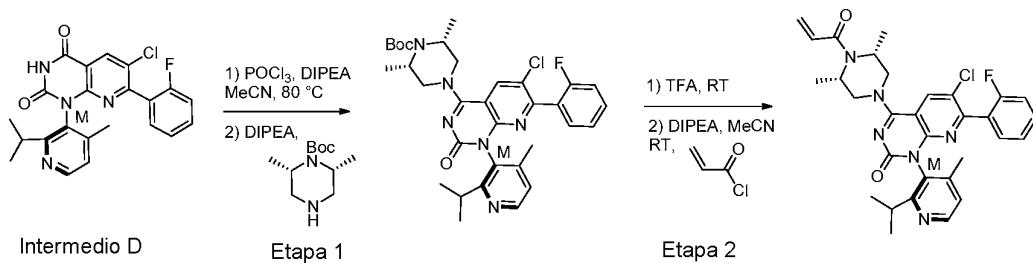
4-((2S,5R)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



4-((2*S*,5*R*)-4-Aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-((2*S*,5*R*)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio P, 0,250 g, 0,473 mmol) y KOAc (0,139 g, 1,420 mmol) en 1,4-dioxano (2,37 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando argón en la mezcla durante 5 min. Despues, a la mezcla se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (0,035 g, 0,047 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 10 min. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió lentamente una mezcla de éster de pinacol del ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (0,224 g, 0,947 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ) en 1,4-dioxano (1 ml), seguido de 6 gotas de agua. La mezcla de reacción global se agitó y se calentó a 90°C durante 1 hora. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-5% MeOH/DCM) para producir 4-((2*S*,5*R*)-4-aciloil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,138 g, 0,229 mmol, 48,4% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,09 (s, 1 H) 8,35 (a d, *J*=9,33 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 6,78 - 6,92 (m, 1 H) 6,48 (d, *J*=8,47 Hz, 1 H) 6,36 (t, *J*=9,12 Hz, 1 H) 6,20 (dd, *J*=16,69, 2,18 Hz, 1 H) 5,73 - 5,80 (m, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,76 - 4,94 (m, 2 H) 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 3,82 - 3,91 (m, 2 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 2,67 - 2,79 (m, 2 H) 1,30 - 1,37 (m, 3 H) 1,18 - 1,29 (m, 3 H) 1,05 - 1,09 (m, 6 H) 0,95 (a d, *J*=6,63 Hz, 6 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 603,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 13

20 (M)-4-(4-Aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



25 Etapa 1: (*M*)-4-(6-Cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*. Una disolución de (*M*)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio D, 0,143 g, 0,337 mmol), tricloruro de fosforilo (0,038 ml, 0,40 mmol) y DIPEA (0,176 ml, 1,01 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml) se agitó a 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se retiró del bloque calefactor, y se añadieron *cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,072 g, 0,337 mmol; Enamine, Monmouth Jct., NJ) y DIPEA (0,176 ml, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se añadió a un embudo de decantación, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-70% EtOAc/EtOH (3:1)/heptano) para dar (*M*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite ámbar.
 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 - 8,52 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,41 (a d, *J* = 6,6 Hz, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 4 H) 4,45 (s a, 2 H) 4,31 (a d, *J* = 13,3 Hz, 2 H) 3,54 (a d, *J* = 13,3 Hz, 2 H) 2,74 (*dt*, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 1 H) 2,04 (s, 3 H) 1,53 (s, 9 H)

35

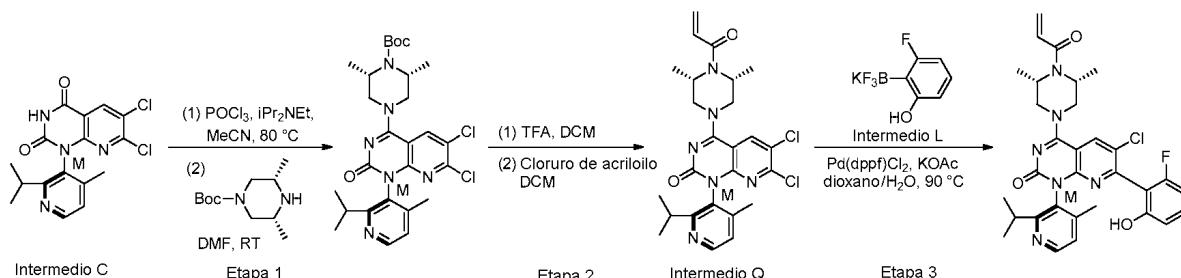
1,25 - 1,32 (m, 6 H) 1,23 (a d, $J = 6,8$ Hz, 3 H) 1,06 (a d, $J = 6,6$ Hz, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ -112,61 (s, 1 F). m/z (ESI, ion +ve): 621,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: (*M*)-4-(4-Aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. Una disolución de (*M*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,209 g, 0,336 mmol) en ácido trifluoroacético (2,6 ml, 34 mmol) se agitó a rt durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar (*M*)-6-cloro-4-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona bruta como un aceite.

Una disolución de la (*M*)-6-cloro-4-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona bruta, DIPEA (0,176 ml, 1,01 mmol) y cloruro de aciloilo (0,5 M en DCM, 0,673 ml, 0,336 mmol) en DCM (1,7 ml) se agitó a rt durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se añadió a un embudo de decantación, y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 75ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a vacío. El producto bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% EtOAc/EtOH (3:1)/heptano) para dar (*M*)-4-(4-aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (85 mg, 0,15 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido ceroso blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s a, 1 H) 8,33 (s a, 1 H) 7,42 (a d, $J = 3,3$ Hz, 1 H) 7,03 - 7,21 (m, 4 H) 6,58 - 6,72 (m, 1 H) 6,44 (a d, $J = 15,8$ Hz, 1 H) 5,81 (a d, $J = 9,1$ Hz, 1 H) 4,73 (s a, 2 H) 4,35 (a d, $J = 13,1$ Hz, 2 H) 3,62 (a d, $J = 11,8$ Hz, 2 H) 2,64 - 2,79 (m, 1 H) 2,04 (s a, 3 H) 1,58 (s a, 6 H) 1,19 - 1,25 (m, 3 H) 1,02 - 1,09 (m, 3 H). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ -112,58 (s, 1 F). m/z (ESI, ion +ve): 574,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 14

(*M*-4-(4-Aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona



Etapa 1: (*M*-4-(6,7-Dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (0,37 ml, 3,92 mmol) a una disolución de (*M*-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1,17 g, 3,20 mmol, Intermedio C) y DIPEA (0,74 ml, 4,25 mmol) en acetonitrilo (3,27 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora, y después se enfrió hasta 0°C. Se añadieron DIPEA (1,71 ml, 9,80 mmol) y *cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 3,27 mmol, Enamine, San Diego, CA). Esta mezcla se calentó a rt, se agitó durante 1 h, y después se vertió en una disolución fría de NaHCO_3 saturado, y se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera, las capas se separaron, la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-40% EtOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar (*M*)-4-(6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,65 g, 2,94 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,58 - 8,47 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,32 - 1,27 (m, 6H), 1,08 - 0,97 (m, 6H). m/z (ESI, ion +ve): 561,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: (*M*-4-(4-Aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio Q). Se cargó un vial con (*M*)-4-(6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,65 g, 2,94 mmol), diclorometano (14,7 ml) y ácido trifluoroacético (4,4 ml, 58,8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a rt, se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 , se lavó con NaHCO_3 , se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a vacío para proporcionar (*M*)-6,7-dicloro-4-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona bruta.

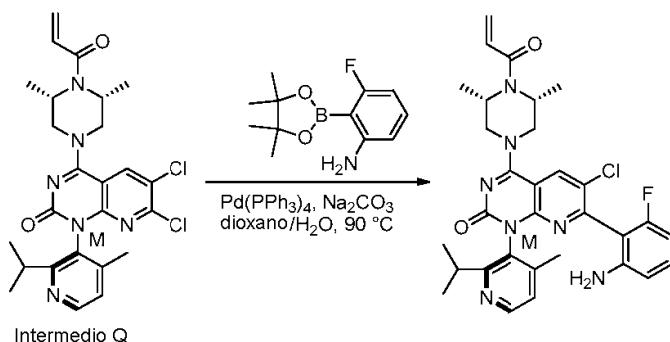
El residuo de (*M*)-6,7-dicloro-4-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona se volvió a disolver en DCM (14,7 ml), seguido de la adición gota a gota de cloruro de aciloilo (2,80 ml,

3,09 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a RT, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado, se lavó con NaHCO₃ saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30-100% tOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar (M)-4-(4-acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (1,18 g, 78% de rendimiento) como un sólido blanco que se usó sin más purificación. *m/z* (ESI, ion +ve): 515,0 (M+H)⁺.

Etapa 3: (M)-4-(4-Acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con (M)-4-(4-acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio Q, 0,30 g, 0,57 mmol), trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (0,15 g, 0,69 mmol, Intermedio L), aducto de diclorometano con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,04 g, 0,06 mmol), y KOAc (0,28 g, 2,86 mmol). El matraz se evacuó y se llenó con N₂, seguido de la adición de 1,4-dioxano (2,30 ml) y agua (0,57 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 18 h, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente 30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar 0,26 g de material bruto que se purificó adicionalmente usando SFC preparatoria (eluyente 20% de MeOH) para proporcionar (M)-4-(4-acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,12 g, 34,3% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,13 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 6,81 (dd, *J*=10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,62 (m, 2H), 6,20 (dd, *J*=2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,71 (m, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,32 (a t, *J*=15,7 Hz, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,41 (m, 6H), 1,07 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,92 (a d, *J*=6,6 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -113,91 (s, IF). *m/z* (ESI, ion +ve): 591,0 (M+H)⁺.

20 EJEMPLO 15

(M)-4-(4-Acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

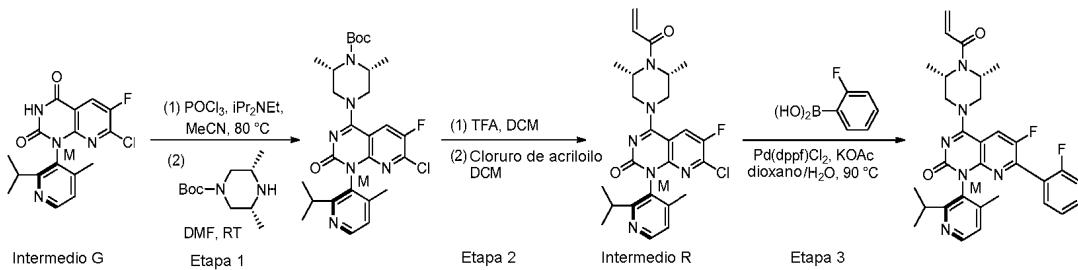


25

(M)-4-(4-Acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(2-isopropito-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con (M)-4-(4-acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio Q, 0,30 g, 0,57 mmol), éster de pinacol del ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (0,15 g, 0,63 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,07 g, 0,06 mmol), y KOAc (0,28 g, 2,86 mmol). El matraz se evacuó y se llenó con N₂, seguido de la adición de 1,4-dioxano (2,30 ml) y agua (0,57 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 18 h, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar material bruto que se purificó adicionalmente usando SFC preparatoria (eluyente: 15% de MeOH) para proporcionar (M)-4-(4-acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,17 g, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,81 (dd, *J*=10,5, 16,5 Hz, 1H), 6,44 (m 1H), 6,31 (t, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J*=2,2, 16,5 Hz, 1H), 5,77 - 5,73 (m, 1H), 5,11 (s a, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,37 - 4,24 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,91 - 2,68 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,39 - 1,41 (m 6H), 1,11 - 1,02 (m, 3H), 0,88 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -115,73 (s, IF). *m/z* (ESI, ion +ve): 591,0 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO 16

(M)-4-(4-Acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



Etapa 1: (M)-4-(7-Cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (0,34 ml, 3,63 mmol) a una disolución de (M)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio G, 1,03 g, 2,96 mmol) y base de Hunig (0,69 ml, 3,93 mmol) en acetonitrilo (3,02 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 1 hora, y después se enfrió hasta 0°C. Se añadieron DIPEA (1,58 ml, 9,07 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *t*-butilo (0,64 g, 3,62 mmol, Enamine, San Diego, CA). Esta mezcla se calentó hasta rt, se agitó durante 1 h, y después se vertió en una disolución fría de NaHCO₃ saturado, y se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera, las capas se separaron, la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-40% EtOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar (M)-4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,38 g, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,48 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 4H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (dd, *J*=3,1, 6,6 Hz, 6H), 1,14 - 0,95 (m, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -128,10 (s, IF); *m/z* (ESI, ion +ve): 545,2 (M+H)⁺.

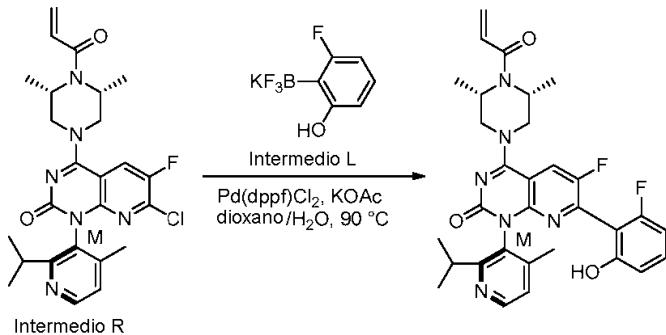
Etapa 2: (*M*-4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio R). Se cargó un vial con (*M*)-4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,38 g, 2,53 mmol), DCM (12,7 ml) y ácido trifluoroacético (3,77 ml, 50,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a rt, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃, se lavó con NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío para proporcionar (*M*)-7-cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona como residuo bruto.

El residuo de (M)-7-cloro-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se volvió a disolver en diclorometano (12,7 ml), y se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (2,42 ml, 2,66 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a rt, se repartió entre EtOAc/NaHCO₃, se lavó con NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar (M)-4-(4-acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,88 g, 1,77 mmol, 70,0% de rendimiento) como un sólido blanco que se usó sin más purificación. m/z (ESI, ión +ve): 499,0 (M+H)⁺.

Etapa 3: (M)-4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con (M)-4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio R, 0,30 g, 0,59 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (0,10 g, 0,71 mmol), aducto de diclorometano con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,04 g, 0,06 mmol), y KOAc (0,29 g, 2,96 milimoles). El matraz se evacuó y se llenó con N₂, seguido de la adición de 1,4-dioxano (2,37 ml) y agua (0,59 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 h, después se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar (M)-4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,20 g, 63% de rendimiento) como un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 4H), 6,80 (dd, J=10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,77 - 5,73 (m, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 3H), 1,39 (t, J=6,5 Hz, 6H), 1,07 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,8 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -113,83 (d, J=32 Hz, IF), -128,96 (d, J=32 Hz, IF). m/z (ESI, ion +ve): 559,0 (M+H)⁺.

45 EJEMPLO 17

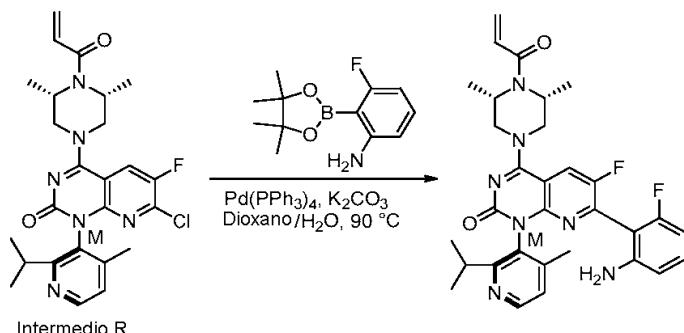
(M-4-(4-Acricoil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



(*M*)-4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con (*M*)-4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio R, 0,30 g, 0,59 mmol), trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (0,15 g, 0,69 mmol, Intermedio L), aducto de diclorometano con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,04 g, 0,06 mmol), y KOAc (0,28 g, 2,86 mmol). El matraz se evacuó y se llenó con N₂, seguido de la adición de 1,4-dioxano (2,30 ml) y agua (0,57 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 18 h, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar (*M*)-4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,21 g, 0,37 mmol) como un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,20 (s a, 1H), 8,39 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 6,84-6,66 (m, 3H), 6,19 (dd, *J*=2,5, 16,6 Hz, 1H), 5,77 - 5,73 (m, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,42 - 4,21 (m, 2H), 3,66 (ddd, *J*=3,8, 4,0, 13,3 Hz, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 3H), 1,41 - 1,39 (m, 6H), 1,09 - 1,03 (m, 3H), 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377MHz, DMSO-d₆) δ ppm -115,68 (s, IF), -128,36 (s, IF). *m/z* (ESI, ion +ve): 575,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 18

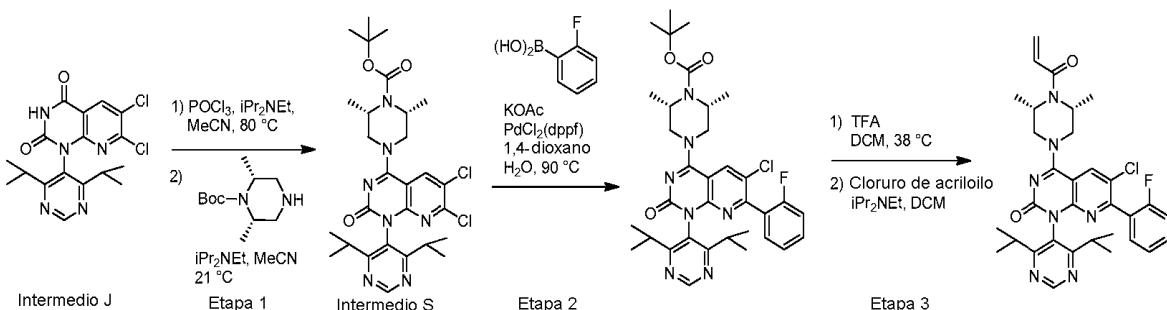
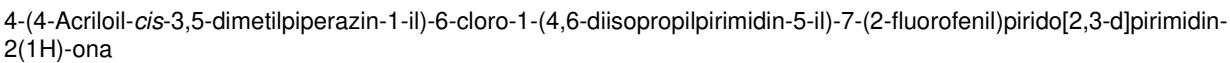
(M)-4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



20 Intermedio R

25 (M)-4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con (M)-4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio R, 0,3 g, 0,59 mmol), carbonato de potasio (178 mg, 2,96 mmol), éster de pinacol del ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (0,15 g, 0,65 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg, 0,06 mmol), y 1,4-dioxano (2,0 ml). La mezcla se desgasificó con N₂, se añadió agua (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 h, después se enfrió a rt y se adsorbió directamente sobre SiO₂, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30%-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar (M)-4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,30 g, 88% de rendimiento) como un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,81 (dd, J=10,4, 16,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,37 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,72 (m, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 3H), 1,39 (a d, J=14,1 Hz, 3H), 1,40 (a d, J=13,9 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J=6,8 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -114,27 (d, J=32 Hz, 1F), -126,96 (d, J=32 Hz, 1F). m/z (ESI, ion +ve) 574,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 19



5

Etapa 1: 4-(6,7-Dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio S). A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio J, 0,300 g, 0,761 mmol) y DIPEA (0,173 ml, 0,989 mmol) en acetonitrilo (3,80 ml). Después, a la mezcla de reacción se añadió lentamente oxícloruro de fósforo (0,085 ml, 0,913 mmol). El matraz se equipó con un condensador enfriado por aire, y la mezcla se agitó y se calentó a 80°C, mientras permanecía bajo una atmósfera inerte (N_2) durante 30 min. La mezcla de reacción se retiró del baño de calor y se dejó enfriar hasta rt. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente DIPEA (0,5 ml) a la mezcla. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción una mezcla de cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *t*-butilo (0,204 g, 0,951 mmol) en MeCN (5 ml). El baño de hielo se retiró, y la mezcla total se dejó calentar a rt durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-50% EtOAc/heptano) para producir 4-(6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,233 g, 0,395 mmol, 51,9% de rendimiento) como un sólido tostado. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,15 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 4,21 - 4,30 (m, 4 H) 3,61 (a dd, J =13,58, 4,46 Hz, 2 H) 2,70 (quin, J =6,63 Hz, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 1,30 (d, J =6,63 Hz, 6 H) 1,09 (d, J =6,63 Hz, 6 H) 1,01 (d, J =6,63 Hz, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 590,1 ($M+H$) $^+$.

Etapa 2: 4-(6-Cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-(6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio S, 0,225 g, 0,381 mmol) y KOAc (0,112 g, 1,143 mmol) en 1,4-dioxano (2,54 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando N₂ en la mezcla durante 5 min. Se añadieron a la mezcla de reacción (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (0,028 g, 0,038 mmol), seguido de ácido 2-fluorofenilborónico (0,064 g, 0,457 mmol) y agua (0,1 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio sat. ac. y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un lecho de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% EtOAc/heptano) para producir 4-(6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,219 g, 0,337 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. *m/z* (ESI, ion +ve): 650,2 (M+H)⁺.

35 Etapa 3: 4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-(6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,219 g, 0,337 mmol) y ácido trifluoroacético (0,251 ml, 3,37 mmol) en DCM (3,37 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 38°C durante 2,5 h, mientras permanecía bajo una atmósfera inerte (N_2). La mezcla de reacción se concentró
 40 a vacío para proporcionar 6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona bruta. Este material se llevó directamente a la siguiente etapa de la síntesis, sin más purificación.

El 6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona bruta se diluyó con diclorometano (3,37 ml), después la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió DIPEA (0,706 ml, 4,04 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó agitar durante 2 min. Se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (0,027 ml, 0,337 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó agitar durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y NaHCO₃ sat. ac., después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-5% MeOH/DCM) para producir 4-(4-acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-

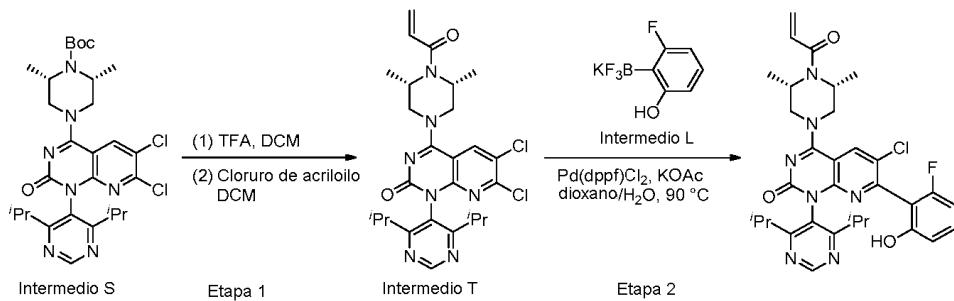
fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,080 g, 0,132 mmol, 39,3% rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,99 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,11 (t, J=7,07 Hz, 1H) 6,74 (dd, J=16,59, 10,57 Hz, 1H) 6,13 (dd, J=16,59, 2,28 Hz, 1H) 5,68 (dd, J=10,37, 2,28 Hz, 1H) 4,52 (s a, 2 H) 4,27 (a d, J=13,68 Hz, 2 H) 3,62 (dd, J=13,68, 4,56 Hz, 2 H) 2,61 - 2,72 (m, 2 H) 1,34 (a d, J=6,63 Hz, 6 H) 1,02 (d, J=6,84 Hz, 6 H) 0,86 (d, J=6,63 Hz, 6 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 604,0 (M+H)⁺.

5

EJEMPLO 20

4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

10



10

Etapa 1: 4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio T). Se cargó un vial con 4-(6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio S, 0,76 g, 1,28 mmol), DCM (6,4 ml), y ácido trifluoroacético (1,91 ml, 25,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a rt, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃, se lavó con NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío para proporcionar 6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona como residuo bruto.

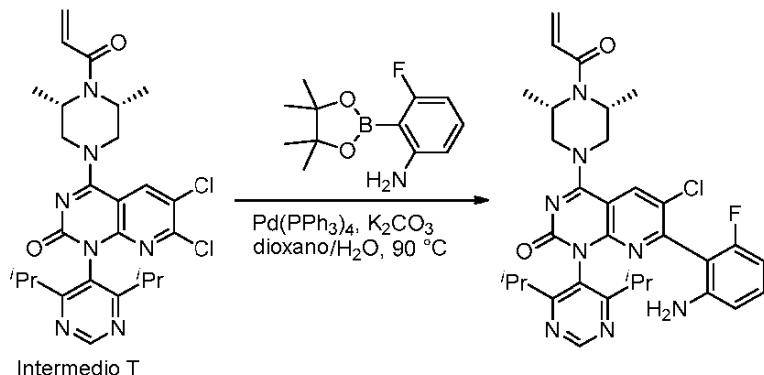
Etapa 2: El residuo de 6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se volvió a disolver en diclorometano (6,4 ml), seguido de la adición gota a gota de cloruro de acriloilo (1,74 ml, 1,92 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a RT, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃, se lavó con NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar (4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,51 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,79 (dd, J=10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,74 (dd, J=2,8, 10,1 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,30 (a d, J=13,3 Hz, 2H), 3,69 (dd, J=4,9, 13,6 Hz, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,09 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,01 (d, J=6,6 Hz, 6H). *m/z* (ESI, ion +ve) 544,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con 4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio T, 0,26 g, 0,47 mmol), trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (0,12 g, 0,56 mmol, Intermedio L), aducto de diclorometano con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,03 g, 0,05 mmol), y KOAc (0,23 g, 2,34 mmol). El matraz se evacuó y se llenó con N₂, seguido de la adición de 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (0,47 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 18 h, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30-60% EtOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar 4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,13 g, 44,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,13 (s a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,81 (dd, J=10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,63 (m, 2H), 6,20 (dd, J=2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,72 (m, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,34 (a d, J=13,7 Hz, 2H), 3,66 (dd, J=4,6, 13,7 Hz, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 1,42 (a d, J=6,6 Hz, 6H), 1,08 (d, J=6,6 Hz, 6H), 0,97 - 0,90 (m, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -116,05 (s, IF). *m/z* (ESI, ion +ve) 620,0 (M+H)⁺.

40

EJEMPLO 21

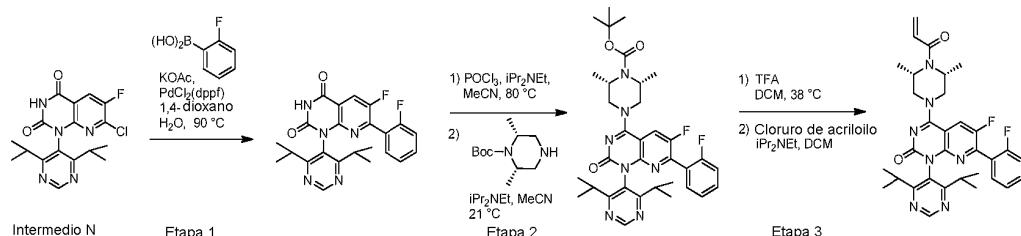
4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con 4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6,7-dicloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio T, 0,26 g, 0,47 mmol), carbonato de potasio (0,14 g, 2,31 mmol), éster de pinacol del ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (0,12 g, 0,52 mmol, Enamine, San Diego, CA), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg, 0,05 mmol), y 1,4-dioxano (1,6 ml). La mezcla se desgasificó con N₂, se añadió agua (0,7 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 h, después se enfrió hasta rt, se adsorbió directamente sobre SiO₂ y se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (eluyente: 30%-60% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar 4-(4-aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,045 g, 0,073 mmol, 15,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 1H), 6,82 (dd, J=10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,31 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 5,09 (s a, 2H), 4,60 (s a, 2H), 4,32 (a d, J=13,3 Hz, 2H), 3,68 (ddd, J=4,8, 8,8, 13,6 Hz, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 6H), 1,12 - 0,93 (m, 12H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -116,31 (s, 1F). m/z (ESI, ion +ve) 619,6 (M+H)⁺.

EJEMPLO 22

4-(4-Aciloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



Etapa 1: 1-(4,6-Diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio N, 0,420 g, 1,11 mmol) y KOAc (0,327 g, 3,34 mmol) en 1,4-dioxano (5,56 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando gas (N₂) en la mezcla durante 5 min. Despues se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dcloropaladio (0,081 g, 0,111 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó y se calentó a 95°C durante 10 min. Se añadieron a la mezcla de reacción ácido 2-fluorofenilborónico (0,187 g, 1,33 mmol) y agua (0,1 ml). La mezcla total se dejó en agitación a 95°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio sat. ac. y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-100% EtOAc/heptano) para proporcionar 1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,235 g, 0,537 mmol, 48,3% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,27 (s a, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 8,46 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,20 - 7,36 (m, 3 H) 2,88 - 3,08 (m, 2 H) 1,10 (d, J=6,63 Hz, 6 H) 0,94 (d, J=6,63 Hz, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 438,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-(1-(4,6-Diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,105 g, 0,240 mmol) y DIPEA

(0,054 ml, 0,312 mmol) en acetonitrilo (1,20 ml). Después, a la mezcla de reacción se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (0,027 ml, 0,288 mmol). El matraz se equipó con un condensador enfriado por aire, después la mezcla se agitó y se calentó a 80 C, mientras permanecí bajo una atmósfera inerte (N_2) durante 30 min. La mezcla de reacción se retiró del baño de calentamiento y se dejó enfriar hasta rt. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 C. Después se añadió DIPEA (0,5 ml) lentamente a la mezcla. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción una mezcla de (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,064 ml, 0,300 mmol) en acetonitrilo (1 ml). El baño de hielo se retiró, y la mezcla total se dejó calentar hasta rt durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (eluyente: 0-70% EtOAc/heptano) para producir 4-(1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,105 g, 0,166 mmol, 69,0% de rendimiento) como un s olido de color amarillo claro. m/z (ESI, ion +ve): 634,3 ($M+H^+$).

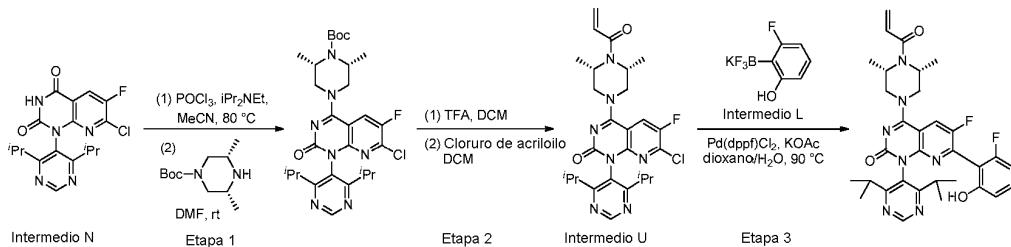
Etapa 3: 4-(4-Acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-(1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 0,158 mmol) y \'acido trifluoroacético (0,118 ml, 1,58 mmol) en DCM (1,97 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 38 C bajo atmósfera inerte (N_2) durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona como un residuo bruto. Este material se llevó directamente a la siguiente etapa de la síntesis, sin más purificación.

El residuo de 1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se diluyó con diclorometano (1,97 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 C. Después se añadió DIPEA (0,331 ml, 1,89 mmol) a la mezcla de reacción, y se dejó en agitación durante 2 min. Se añadió gota a gota cloruro de acriloilo (0,013 ml, 0,158 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y NaHCO₃ sat. ac., después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-4% MeOH/DCM) para producir 4-(4-acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,080 g, 0,136 mmol, 86% rendimiento) como un s olido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (s, 1 H) 8,43 (d, J =9,74 Hz, 1 H) 7,56 (c, J =7,05 Hz, 1 H) 7,23 - 7,38 (m, 3 H) 6,81 (dd, J =16,48, 10,47 Hz, 1 H) 6,20 (dd, J =16,69, 1,97 Hz, 1 H) 5,73 - 5,79 (m, 1 H) 4,57 (s a, 2 H) 4,30 - 4,40 (m, 2 H) 3,73 (dd, J =13,58, 4,66 Hz, 2 H) 2,54 - 2,79 (m, 2 H) 1,41 (a d, J =6,63 Hz, 6 H) 1,10 (d, J =6,63 Hz, 6 H) 0,94 (d, J =6,63 Hz, 6 H). m/z (ESI, ion +ve): 588,2 ($M+H^+$).

EJEMPLO 23

4-(4-Acriloil-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



Etapa 1: 4-(7-Cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo. Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (0,34 ml, 3,63 mmol) a una disolución de 7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio N, 0,5 g, 1,32 mmol) y DIPEA (0,69 ml, 3,93 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml). La mezcla se calentó hasta 80 C durante 1 hora, y después se enfrió hasta 0 C. Se añadieron DIPEA (1,58 ml, 9,07 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de t -butilo (0,30 g, 1,39 mmol, Enamine, San Diego, CA). La mezcla se calentó a rt, se agitó durante 1 h, y después se vertió en una disolución fría de NaHCO₃ saturado, y se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla se repart  entre EtOAc y salmuera, las capas se separaron, la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-40% EtOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar 4-(7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-cis-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,59 g, 78% de rendimiento) como un s olido blanco que se usó sin purificación adicional. m/z (ESI, ion +ve): 574,0 ($M+H^+$).

Etapa 2: 4-(4-Aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (intermedio U). Se cargó un vial con 4-(7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*cis*-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,59 g, 1,03 mmol), DCM (5,2 ml), y ácido trifluoroacético (1,53 ml, 20,5 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a rt, y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃.

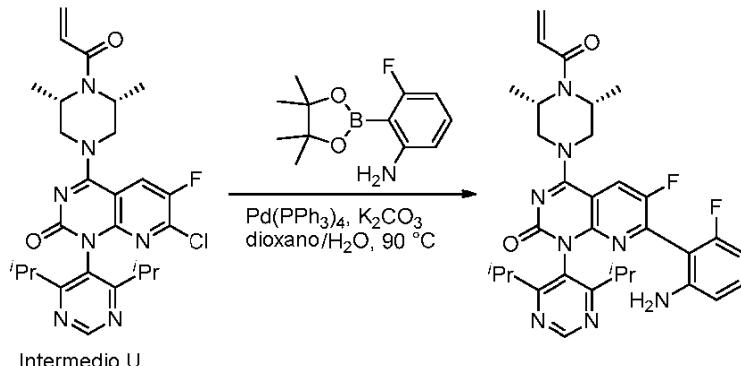
5 La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío para proporcionar 7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona como un residuo bruto.

10 El residuo de 7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-4-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona se volvió a disolver en diclorometano (5,2 ml), y se añadió gota a gota cloruro de aciloilo (2,42 ml, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a rt, y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/heptanos) para proporcionar 4-(4-aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,44 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J=2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,72 (m, 1H), 4,54 (s a, 2H), 4,30 (dd, J=2,5, 13,7 Hz, 2H), 3,71 (dd, J=4,8, 13,7 Hz, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 1,34 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,09 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,00 (d, J=6,6 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -127,69 (s, 1F). m/z (ESI, ion +ve) 528,0 (M+H)⁺.

15 Etapa 3: 4-(4-Aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con 4-(4-aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio U, 0,22 g, 0,42 mmol), trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (0,11 g, 0,51 mmol, Intermedio L), aducto de diclorometano con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,03 g, 0,04 mmol), y KOAc (0,21 g, 2,10 mmol). El matraz se evació y se llenó con N₂, seguido de la adición de 1,4-dioxano (1,7 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 h, después se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30%-60% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar 4-(4-aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,13 g, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,21 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,36 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,84 - 6,65 (m, 3H), 6,19 (dd, J=2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,72 (m, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,33 (dd, J=2,4, 13,6 Hz, 2H), 3,69 (dd, J=4,7, 13,6 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 1,41 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,08 (d, J=6,6 Hz, 6H), 0,93 (d, J=6,6 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -115,89 (s, 1F), -128,23 (s, 1F). m/z (ESI, ion +ve) 604,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 24

4-(4-Aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona



35 4-(4-Aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. Se cargó un vial con 4-(4-aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-cloro-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (Intermedio U, 0,22 g, 0,42 mmol), carbonato de potasio (0,29 g, 2,10 mmol), éster de pinacol del ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (0,11 g, 0,46 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (49 mg, 0,042 mmol), agua (0,7 ml) y 1,4-dioxano (1,4 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se agitó a 90°C durante 2 h, después se enfrió hasta rt, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30%-60% EtOAc-EtOH (3:1)/heptano) para proporcionar 4-(4-aciloil-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-7-(2-amino-6-fluorofenil)-1-(4,6-diisopropilpirimidin-5-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (0,10 g, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,37 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,81 (dd, J=10,6, 16,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,36 (t, J=9,1 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=2,5, 16,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 3,71 (dd, J=4,8, 13,7 Hz, 2H), 2,78 - 2,68 (m,

2H), 1,41 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,08 (d, J=6,6 Hz, 6H), 0,94 (d, J=6,6 Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm - 115,21 (d, J=22,5 Hz, 1F), -127,18 (d, J=22,5 Hz, 1F). *m/z* (ESI, ion +ve) 603,6 (M+H)⁺.

Tabla 2: Actividad bioquímica y celular de compuestos

Para los compuestos de la Tabla 2, se emplearon las siguientes condiciones de ensayo:

- 5 Ensayo de intercambio de nucleótidos acoplados: Proteína KRAS unida a GDP purificada (aa 1-169), que contiene sustituciones de aminoácidos G12C y C118A y una etiqueta His N-terminal, se preincubó con una titulación de dosis de compuesto-respuesta durante 5 min en amortiguador de ensayo (HEPES 25 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, y 0,01% de Tritón X-100). Después de la incubación previa del compuesto, se añadieron a los pocillos de ensayo proteína SOS purificada (aa 564-1049) y GTP (Roche 10106399001), y se incubaron durante 30 min más. Para determinar el grado de inhibición del intercambio de nucleótidos mediado por SOS, a los pocillos de ensayo se añadieron cRAF purificada etiquetada con GST (aa 1-149), perlas acceptoras AlphaLISA de quelato de níquel (PerkinElmer AL108R), y perlas donantes de glutatona AlphaScreen (PerkinElmer 6765302), y se incubó durante 5 minutos. A continuación, las placas de ensayo se leyeron en un lector PerkinElmer EnVision Multilabel, usando tecnología AlphaScreen®, y los datos se analizaron usando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de IC₅₀.
- 10 Ensayo de fosfo-ERK1/2 MSD: Células MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) y A549 (ATCC® CCL-185™) se cultivaron en medio RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093) que contenía suero bovino fetal al 10% (ThermoFisher Scientific 16000044) y 1x penicilina-estreptomicina-glutamina (ThermoFisher Scientific 10378016). Dieciséis horas antes del tratamiento con el compuesto, células MIA PaCa-2 o A549 se sembraron en placas de cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de 25.000 células/pocillo, y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂. Una titulación dosis del compuesto-respuesta se diluyó en medios de cultivo, se añadió a los pocillos apropiados de una placa de cultivo celular, y entonces se incubó a 37°C, 5% de CO₂ durante 2 horas. Después del tratamiento con el compuesto, las células se estimularon con 10 ng/ml de EGF (Roche 11376454001) durante 10 min, se lavaron con disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco enfriada con hielo, sin Ca²⁺ o Mg²⁺ (ThermoFisher Scientific 14190144), y después se lisó en amortiguador RIPA (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 1% de Igepal, 0,5% de desoxicolato de sodio, 150 mM NaCl, y 0,5% de dodecilsulfato de sodio) que contenía inhibidores de proteasa (Roche 4693132001) e inhibidores de fosfatasa (Roche 4906837001). La fosforilación de ERK1/2 en lisados tratados con compuesto se evaluó usando kits de lisado de células enteras Phospho-ERK1/2 (Meso Scale Discovery K151DWD) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las placas de ensayo se leyeron en un Meso Scale Discovery Sector Imager 6000, y los datos se analizaron usando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de IC₅₀.
- 15 El “--” en la Tabla 2 a continuación indica que no se realizó ningún ensayo.
- 20 El “--” en la Tabla 2 a continuación indica que no se realizó ningún ensayo.
- 25 El “--” en la Tabla 2 a continuación indica que no se realizó ningún ensayo.
- 30 El “--” en la Tabla 2 a continuación indica que no se realizó ningún ensayo.

Ej. N°	IC ₅₀ de intercambio acoplado (μM)	IC ₅₀ de p-ERK ₅₀ (MIA PaCa-2, μM)
1	0,040	0,026
2	0,027	0,016
3	0,013	0,009
4	0,206	0,102
5	0,079	0,046
6	0,038	0,026
7	0,049	0,026
8	0,030	0,015
9	0,054	0,021
10	0,160	0,116
11	0,136	0,103
12	0,214	0,088
13	0,053	0,046
14	0,016	0,035
15	0,014	0,015
16	0,512	-
17	0,117	0,105
18	0,069	0,075
19	0,042	0,061
20	0,034	0,022
21	0,092	0,036
22	0,560	-
23	0,173	0,132
24	0,396	-

La presente invención se describe con respecto a realizaciones preferidas. Sin embargo, debe apreciarse que la invención no se limita a las realizaciones descritas. Se entiende que, dada la descripción de las realizaciones de la presente invención, un experto en la técnica puede realizar diversas modificaciones. Dichas modificaciones están abarcadas por las reivindicaciones siguientes.

5 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> AMGEN INC.

<120> INHIBIDORES DE KRAS G12C Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

<130> A-2202-US-NP

<140> PCT/USXXXX/XXXXXX

10 <141> 2018-09-07

<150> 62/556,223 <151> 2017-09-08

<160> 20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

15 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

20 <400> 1

Ser Tyr Asp Met Ser
1 5

<210> 2

25 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

30 <400> 2

Leu Ile Ser Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 3

35 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 928 576 T3

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 3

5 Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val
 1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 4

15 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 5

25 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 6

35 Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His Thr
 1 5

ES 2 928 576 T3

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

10 Ser Leu Ile Ser Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8

15 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

20 <400> 8

ES 2 928 576 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 9

<211> 472

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 9

10

ES 2 928 576 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Gly Ser Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala
115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240

ES 2 928 576 T3

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 10

<211> 236

5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

ES 2 928 576 T3

<400> 10

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Ala Glu Ser Phe Pro His Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

5

<210> 11

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético
<400> 11
5 agctatgaca tgagc 15
<210> 12
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
10 <220>
<223> Polinucleótido sintético
<400> 12
cttattagtgttggtag tcaaacatac tacgcagaat ccgtgaagg c 51
<210> 13
15 <211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético
20 <400> 13
cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtc 33
<210> 14
<211> 33
<212> ADN
25 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético
<400> 14
cgggcgagtc aggttattag caactggta gcc 33
30 <210> 15
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
35 <223> Polinucleótido sintético
<400> 15
gctgcattcca gtttgcaaaag t 21

ES 2 928 576 T3

	<210> 16	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 16	
	caacaggctg aaagttccc tcacact 27	
	<210> 17	
10	<211> 360	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 17	
	 gaggtgcagc tggggggggc ttggtagc ctggggggc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgaca tgagctgggt ccgccaggct	120
	ccagggaaagg ggcttggaaatg ggtctcaactt attagtggtg gtggtagtca aacataactac	180
	gcagaatccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
	ctgcaaatga acagccttag agccgaggac acggccgtat atttctgtgc gtcccccaagt	300
	ggccactact tctacgctat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggcac cgtctccctca	360
	 <210> 18	
20	<211> 321	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 18	
	 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgttggaga cagagtccacc	60
	atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc aactggtag cctggatca gcagaaacca	120
	ggaaaagccc ctaagctcct gatcttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
	aggttcagcg gcagtggatc tggacagat ttccacctca ccatcagcag cctgcagcct	240
	gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctgaaagtt tccctcacac tttcgccgga	300
	gggaccaagg tggagatcaa a	321

ES 2 928 576 T3

<210> 19
 <211> 1416
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 19

atggacatga	gggtgcccgc	tca	gctcctg	ggc	tcc	tgctgtggct	gagagg	tgcg	60	
cgctgtgagg	tgc	agctgttt	ggagtctggg	ggagg	c	tgg tacag	ccctgg	gggttcc	120	
agactctcct	gtgc	agc	cctc	tggattcacc	tttagcagct	atgacatgag	ctgggtcc	ccgc	180	
caggctccag	gga	aggggct	ggaatggtc	tcacttatta	gtgg	tggtgg	tagtcaaaca	240		
tactacgcag	aatccgtgaa	gggc	ccgg	ttc	accatctcca	gagacaattc	caaga	aacacg	300	
ctgtatctgc	aaat	gaac	acag	cctg	gagag	ccg	ccgtatattt	ctgtgcgtcc	360	
ccc	agtgg	cc	actacttcta	cgctatggac	gtctgg	gg	aagg	gaccac	420	
tcctc	agc	c	ccaccaaggg	ccc	atcgg	gtc	ttcccc	ctgg	480	
tct	gggg	ca	ttccccc	ttc	ccatcggtc	cc	acc	ctc	540	
gtgtc	gtg	ga	actcagg	gc	cctg	gg	acc	ac	600	
tcctc	agg	ac	tctactcc	cag	cag	gt	gacc	gtc	660	
cagac	ctaca	tct	tgcaac	gt	aatc	caca	cc	agg	tgga	720
gagcc	aaat	ctt	gtg	ga	actc	caca	cc	agg	tt	780
gggg	acc	ctt	gtt	cc	ccat	ccat	cc	cc	ct	840
acc	ctg	agg	tc	acat	gc	gt	gac	cc	tc	900
aact	gg	tg	ac	gg	gg	at	g	cc	tc	960
ata	cc	tt	cc	tt	cc	cc	cc	cc	cc	1020
ggca	agg	gg	at	gt	cc	aa	gg	cc	gt	1080
atc	ccaa	ag	cc	aa	cc	cc	cc	cc	cc	1140
gagg	gat	ga	cc	aa	gg	at	gg	cc	cc	1200
gac	atc	g	gg	at	gg	cc	tt	cc	cc	1260
ccc	gt	cc	gg	at	cc	cc	cc	cc	cc	1320
agg	tgg	cc	gg	cc	gg	at	gg	cc	cc	1380
ta	cac	gc	ca	gg	cct	cc	gg	cc	cc	1416

<210> 20

<211> 708

<212> ADN

ES 2 928 576 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

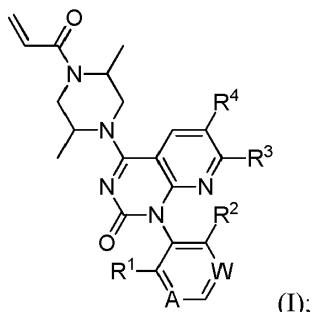
<400> 20

5

atggacatga gggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcttccgtgt ctgcatttgt tggagacaga	120
gtcaccatca cttgtcgggc gagtcagggt attagcaact ggtagcctg gtatcagcag	180
aaaccaggga aagcccctaa gtcctgatc ttgtctgcat ccagtttgc aagtgggtc	240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagattca ccctcaccat cagcagcctg	300
cagcctgaag attttgcAAC ttactattgt caacaggctg aaagtttccc tcacacttc	360
ggcgaggaga ccaagggtgga gatcaaacga acgggtggctg caccatctgt cttcatctc	420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac	480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccttcca atcggtaac	540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc	600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat	660
cagggcctga gctcgccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt	708

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I)



5

en la que

A es independientemente N o CH;

W es independientemente N o CH;

en la que uno o ambos de A y W es N;

10 R¹ y R² son independientemente un alquilo de C₁₋₆ ramificado o lineal;

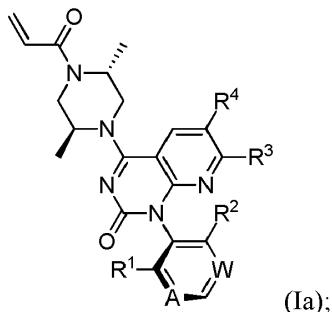
R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁵;

R⁵ se selecciona independientemente de uno o más halo, -OH, o NH₂;

R⁴ es halo; o

15 un estereoisómero del mismo, un atropisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura de fórmula (Ia)



20

o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que A es N.

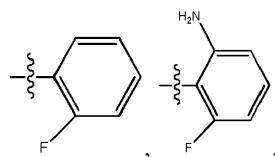
4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que W es CH.

25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es CH(CH₃)₂.

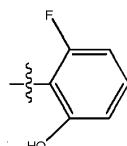
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R² es CH₃.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁵ es F.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁵ es -OH.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁵ es -NH₂.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R³ es

5



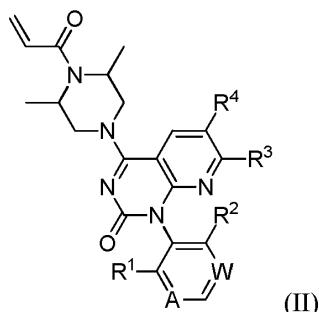
o



10

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R⁴ es F.
12. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (II)

15



en la que

A es independientemente N o CH;

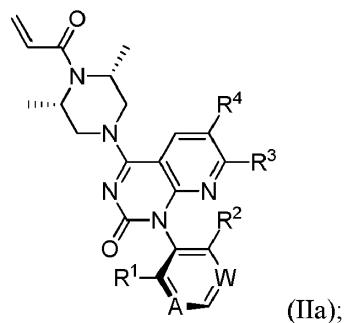
W es independientemente N o CH;

20 en la que uno o ambos A y W es N;

R¹ y R² son independientemente un alquilo de C₁₋₆ ramificado o lineal;R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁵;R⁵ se selecciona independientemente de uno o más halo, -OH o NH₂; yR⁴ es halo; o

25 o un estereoisómero del mismo, un atropisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero del mismo.

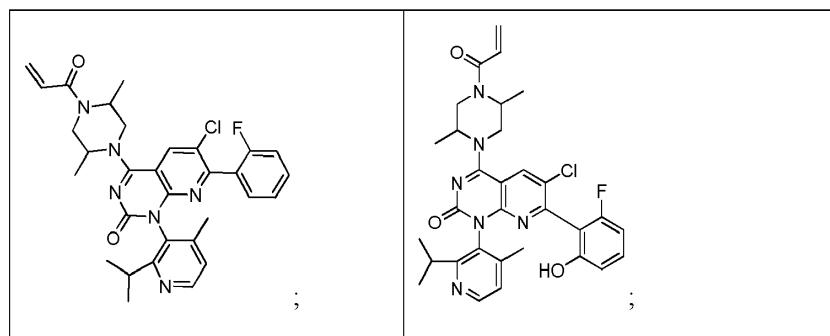
13. El compuesto de la reivindicación 12 que tiene una estructura de fórmula (IIa)



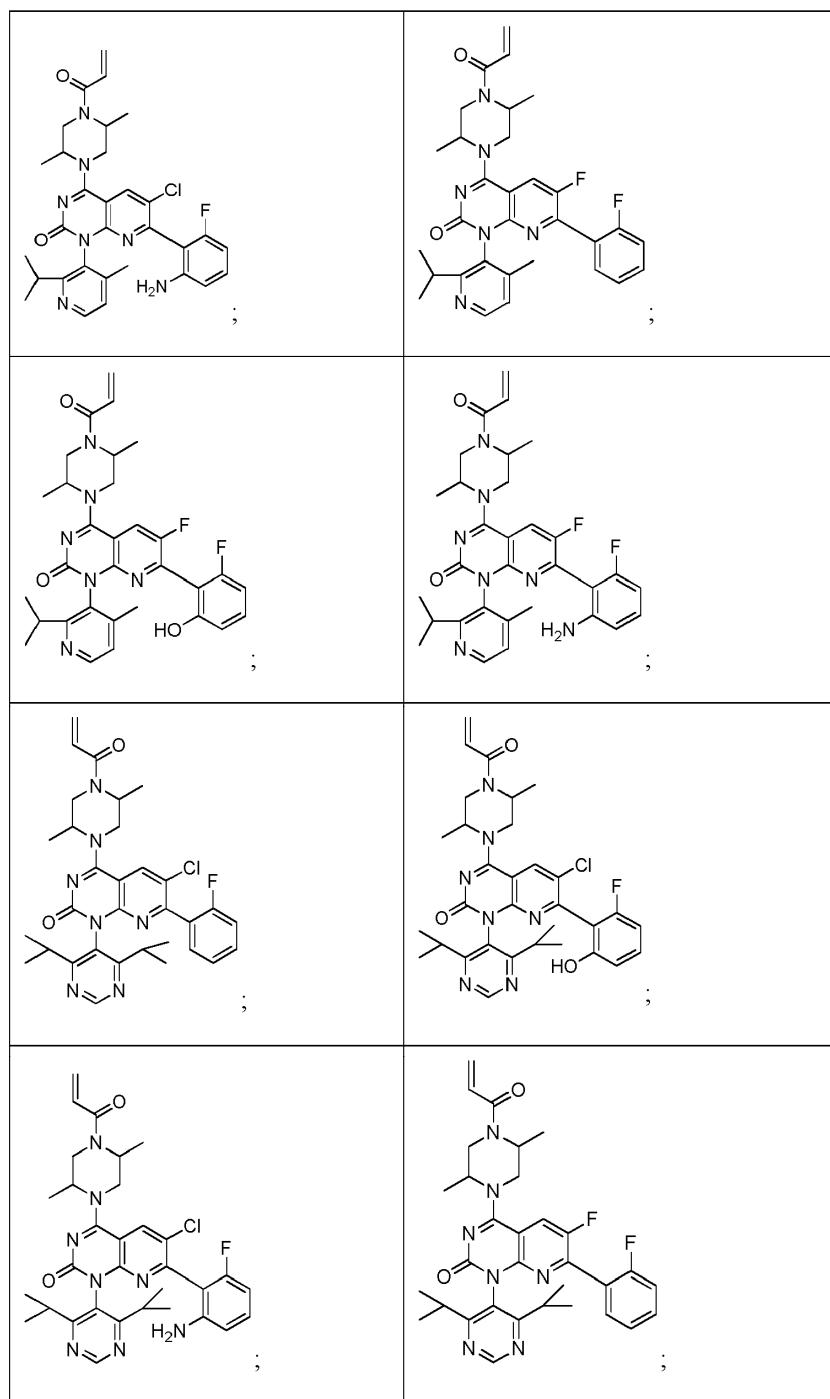
5 o

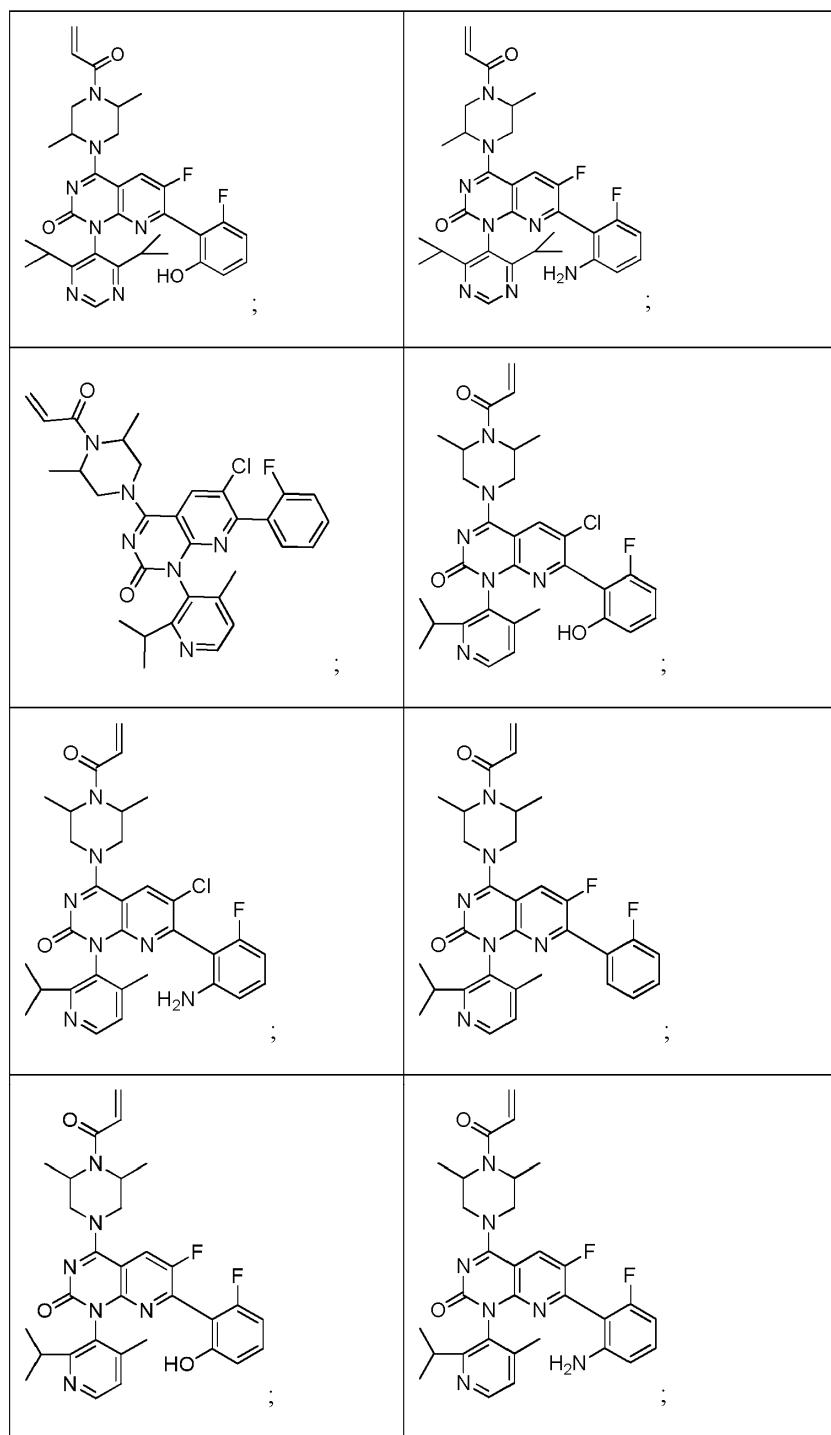
un estereoisómero del mismo; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo.

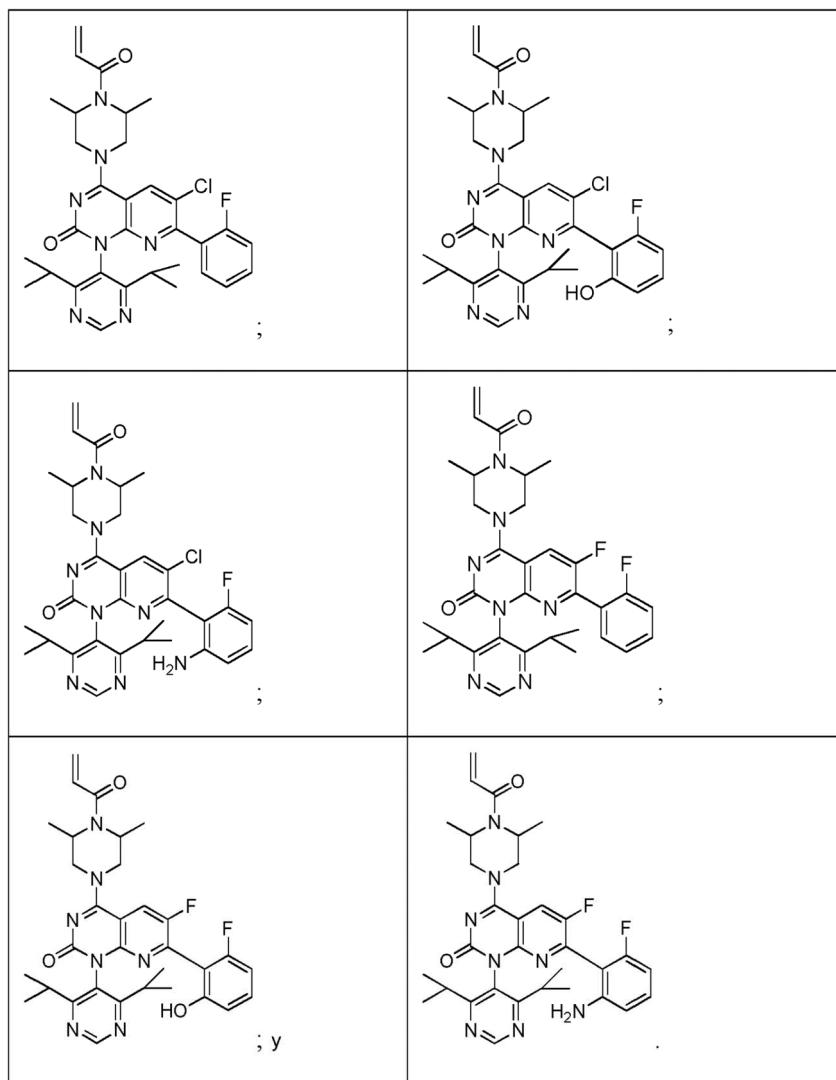
14. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 12 que tiene una estructura seleccionada de:



10

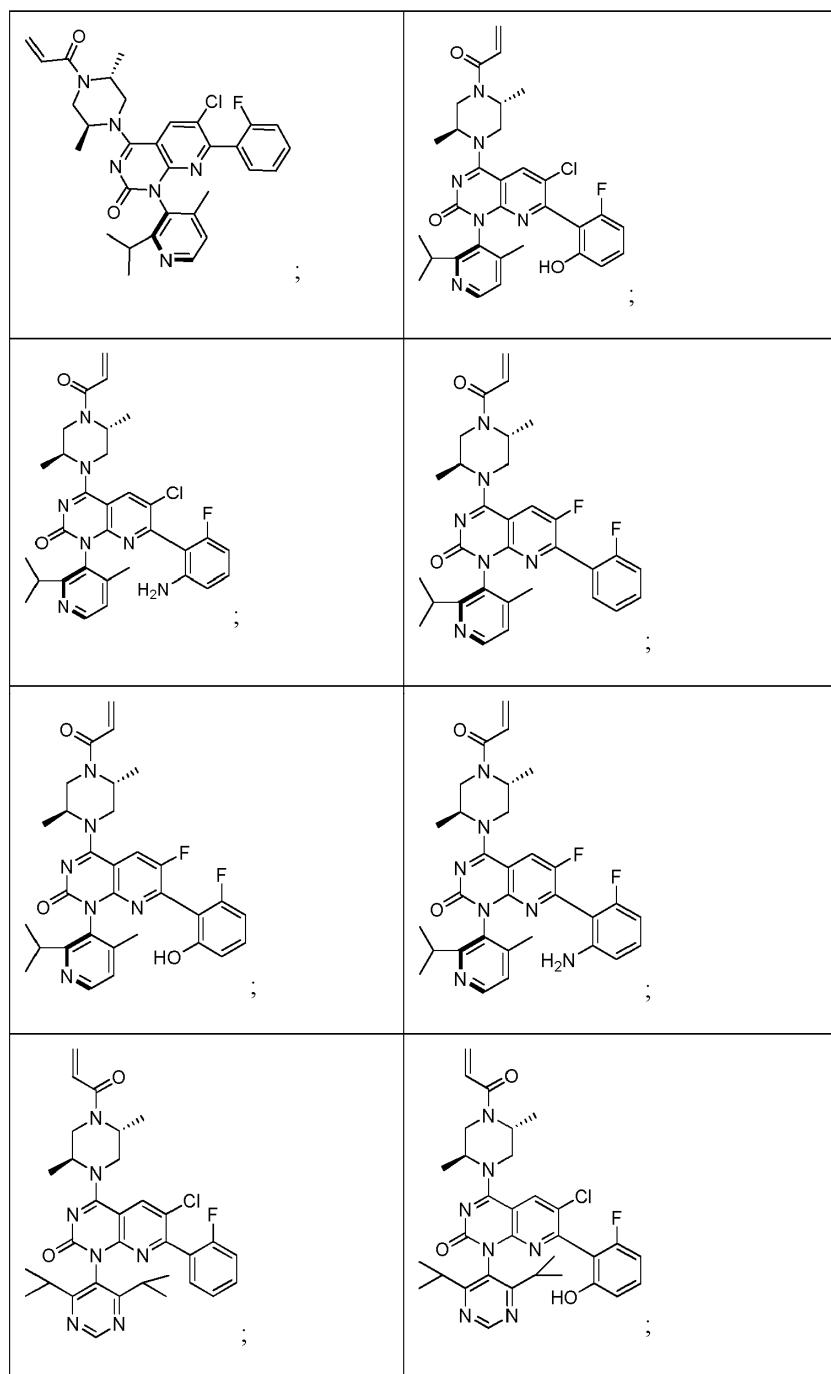


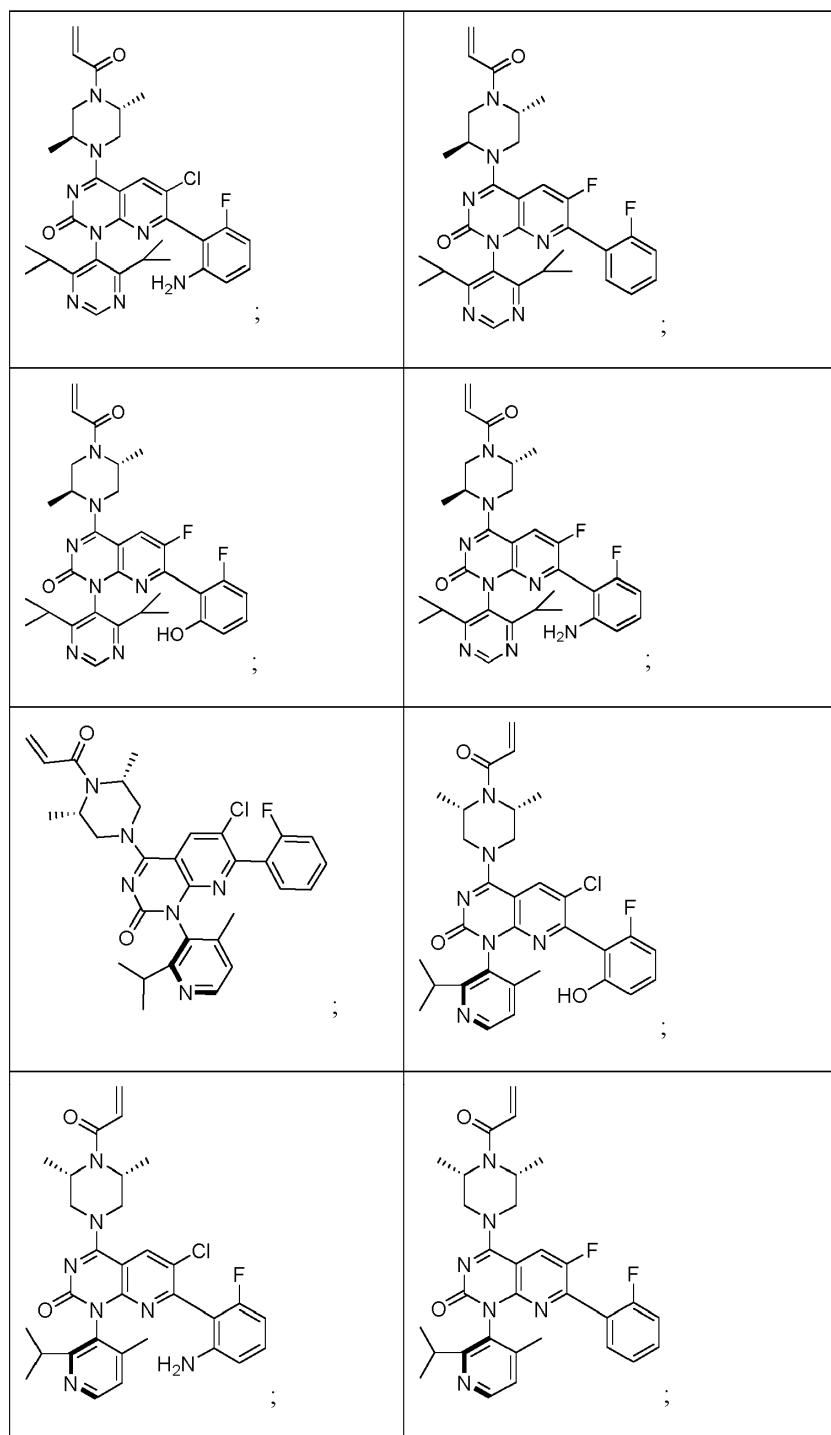


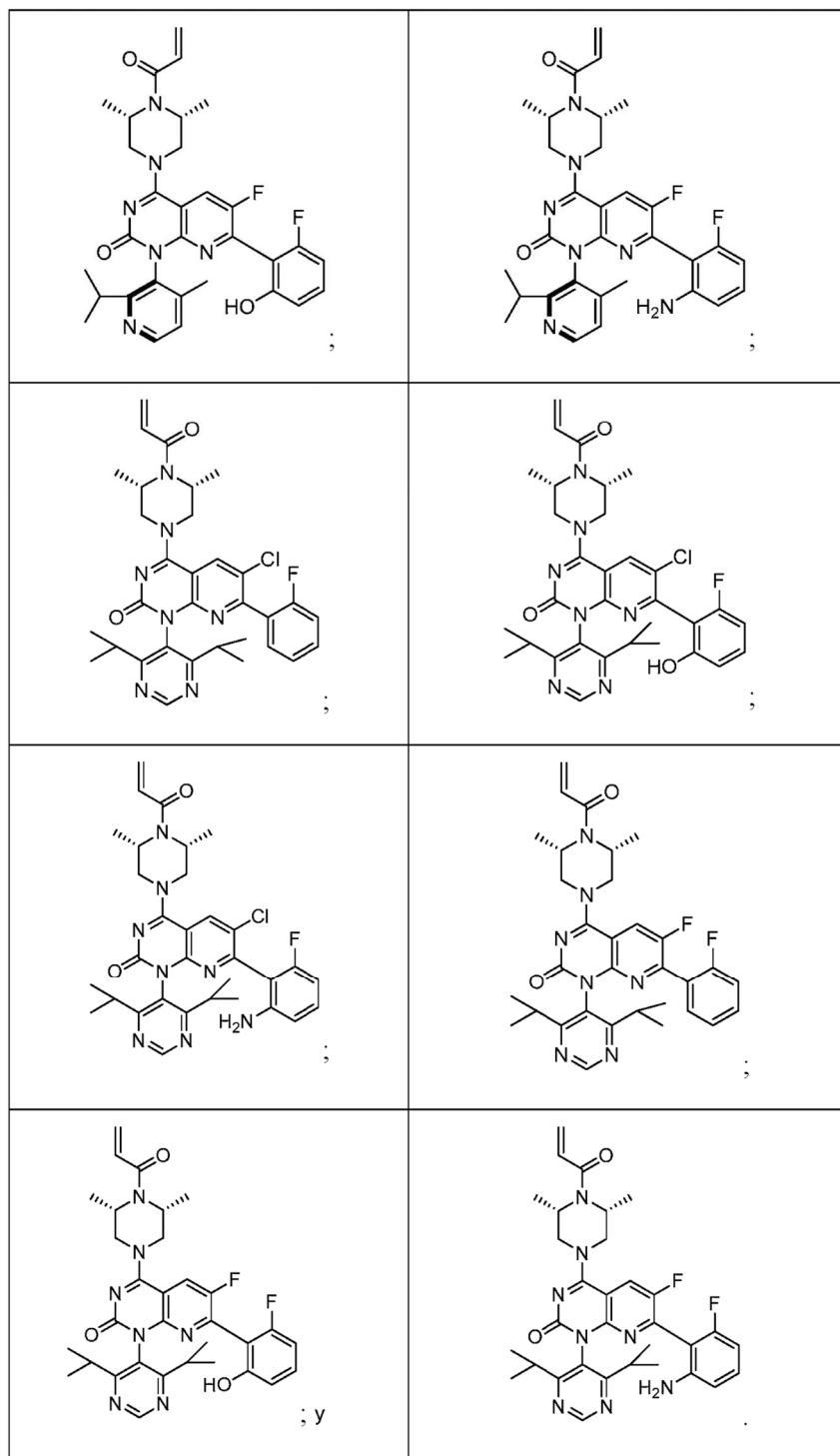


5 o un estereoisómero del mismo, un atropisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 12 que tiene una estructura seleccionada de:

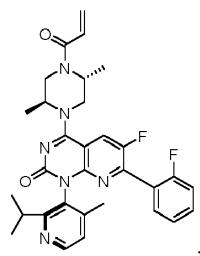






o una sal farmacéuticamente aceptable.

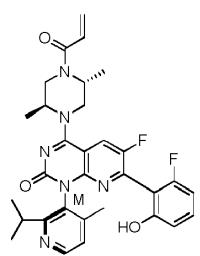
16. El compuesto de la reivindicación 15 que tiene una estructura



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 15 que tiene una estructura

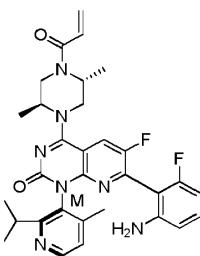
5



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 15 que tiene una estructura

10



o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 20. Un método in vitro para inhibir KRAS G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o la composición farmacéutica de la reivindicación 19.

21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para uso en el tratamiento del cáncer.

20 22. El compuesto para uso de la reivindicación 21, en el que el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de apéndice, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado, cáncer de cavidad nasal, cáncer de senos paranasales, cáncer del conducto biliar, cáncer de piel, o melanoma intraocular.

23. El compuesto de uso de la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en el que el cáncer tiene una mutación KRAS G12C.