

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 995 514**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2019 PCT/US2019/030606**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2019 WO19213526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2019 E 19725457 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024 EP 3788053**

54 Título: **Inhibidores de KRAS G12C y métodos para su uso**

30 Prioridad:

04.05.2018 US 201862667314 P

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

10.02.2025

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.00%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**WURZ, RYAN PAUL;
CEE, VICTOR, J.;
AMEGADZIE, ALBERT;
CHEN, NING;
LANMAN, BRIAN, ALAN y
BARTBERGER, MICHAEL, D.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 995 514 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 para su uso

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la proteína KRAS G12C; a compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades o afecciones, tales como cáncer, y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. Las referencias a los métodos de tratamiento en los párrafos posteriores 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) por terapia.

ANTECEDENTES

15 Las mutaciones del gen KRAS son frecuentes en el cáncer pancreático, el adenocarcinoma pulmonar, el cáncer colorrectal, el cáncer de vesícula biliar, el cáncer de tiroides y el cáncer de las vías biliares. También se observan mutaciones de KRAS en aproximadamente un 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 ha descubierto que las mutaciones homólogas en el oncogén vírico del sarcoma de rata Kirsten V-Ki-ras2 (KRAS) transmiten resistencia a las terapias dirigidas contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el cáncer colorrectal; por consiguiente, el estado mutacional de KRAS puede proporcionar información importante antes de la prescripción de la terapia TKI. Son necesarios tratamientos médicos nuevos para pacientes con cáncer pancreático, adenocarcinoma pulmonar o cáncer colorrectal, especialmente aquellos a los que se diagnostica que tienen dichos cánceres caracterizados por una mutación de KRAS e incluidos aquellos que han progresado después de la quimioterapia.

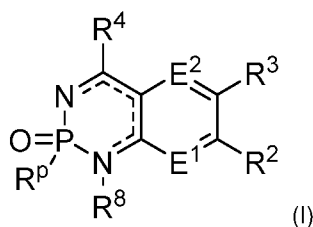
Bull, e., O. John *et al.*, "Isoquino[2,1-c][1,3,2]benzodiazaphosphorine derivatives: new potential agents for cancer chemotherapy", PHOSPHORUS, SULFUR AND SILICON AND THE RELATED ELEMENTS, vol. 162, páginas 231-243, describe tres derivados de 6-óxidos de 2-cloro-5,8,9,13*b*-tetrahidro-5-metil-6*H*-isoquino[2,1-G][1,3,2]benzodiazafosforina así como sus sulfuros que se sintetizaron con el objetivo de evaluar sus propiedades antitumorales.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden encontrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos proporcionados se pueden formular en una formulación farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un método para inhibir KRAS G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto o composición divulgado en el presente documento. Además, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer pancreático o cáncer colorrectal.

SUMARIO

45 En un aspecto de la presente invención, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I)



50 en donde

E¹ y E² son cada uno independientemente N o CR¹;

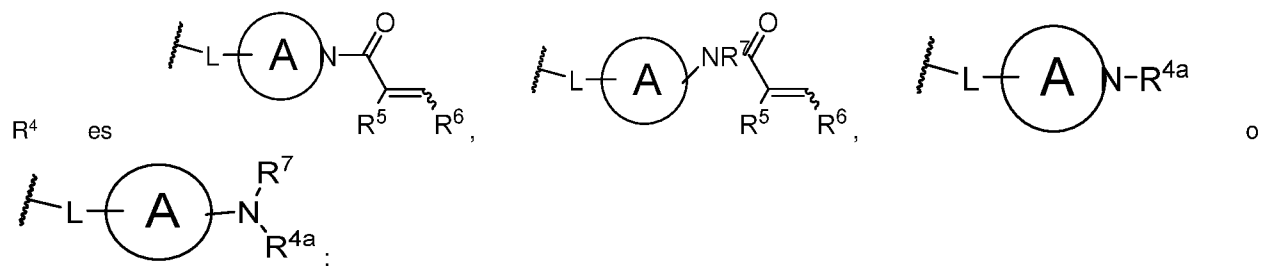
— es un enlace sencillo o doble según sea necesario para dar a cada átomo su valencia normal;

55 R^p es independientemente H, hidroxí, -alquilo C₁₋₆, halo, -haloalquilo C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₄, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, -alqueno C₂₋₃, -alquinilo C₂₋₃, -cicloalquilo C₃₋₁₄, -heterocicloalquilo C₂₋₁₄, arilo o heteroarilo;

R¹ es independientemente H, hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano o halo;

5 R² es halo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -OR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, arilo, heteroarilo, -alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄ o -alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₂₋₁₄ y cada R^{2a} es independientemente H, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₁₄, -heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, arilo o heteroarilo o dos sustituyentes R^{2a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;

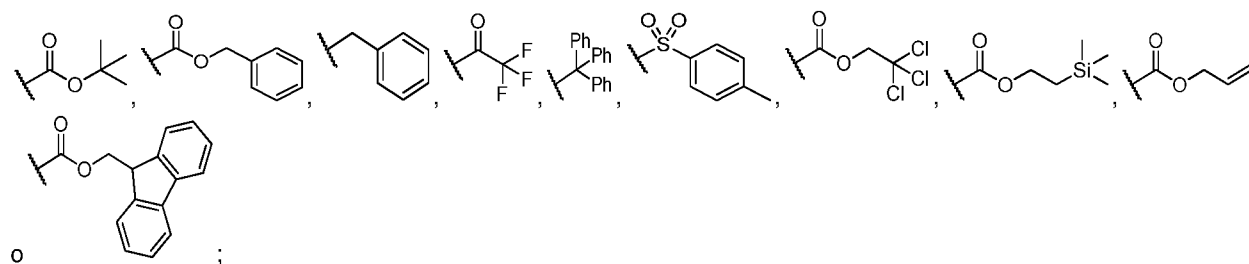
10 R³ es halo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, arilo o heteroarilo;



15 el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o bien un anillo de 6-11 miembros bicíclico, con puente, condensado o de tipo espiro;

20 L es un enlace, -alquilen C₁₋₆, -O-alquilen C₀₋₆, -S-alquilen C₀₋₆ o -NH-alquilen C₀₋₆ y para el -alquilen C₂₋₆, -O-alquilen C₂₋₆, -S-alquilen C₂₋₆ y NH-alquilen C₂₋₆, un átomo de carbono del grupo alquilen puede reemplazarse opcionalmente con O, S o NH;

25 R^{4a} es H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆-OH, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, arilo, heteroarilo, alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄ o se selecciona entre



30 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, halo, -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₆-OH, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-amina, -alquilen C₀₋₆-amida, -alquilen C₀₋₃-C(O)OH, -alquilen C₀₋₃-C(O)Oalquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₆-O-arilo, -alquilen C₀₋₃-C(O)alquilen C₁₋₄-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₂₋₁₄ o ciano o R⁵ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₆ o R⁷ y R⁵, junto con los átomos a los que se unen, forman un anillo de 4-6 miembros;

40 R⁸ es -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alcoxi C₁₋₆, -O-alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₃₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -NH-alquilo C₁₋₈, -N(alquilo C₁₋₈)₂, -NH-alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₂₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, halo, ciano o alquilen C₁₋₆-amina;

45 en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo de cualquiera de los sustituyentes R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO₂;

50 en donde el -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆ y el -Oalquilo C₁₋₆ de cualquiera de los sustituyentes R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, L, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹ seleccionados

independientemente entre OH, -Oalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, halo, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NR^aR^b, -(NR^aR^bR^c)_n, -OSO₂R^a, -SO₂R^a, -(CH₂CH₂O)_nCH₃, -(=O), -C(=O),

-C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -O-SiR^aR^bR^c, -SiR^aR^bR^c, -O-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, un cicloalqueno de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO₂;

en donde el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de cualquiera de los sustituyentes R^p, R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R¹⁰ seleccionados independientemente entre OH, halo, -NR^cR^d, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -SO₂R^c, -CN, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^c, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^c, un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, un cicloalqueno de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo de R¹⁰ tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo y espiroheterocicloalquilo de R¹⁰ o el grupo heterocicloalquilo de R¹⁰ puede incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO₂;

en donde cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente hidrógeno, OH, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂CH₂O)_nCH₃, -NR¹¹R¹¹, -alquil C₁₋₆-NR¹¹R¹¹, fenilo, -alquil C₁₋₆-C(=O)OH, -alquil C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo de 3 a 12 miembros, -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, -alquil C₁₋₆-heteroarilo de 6 a 12 miembros, un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde el grupo heteroarilo, el grupo heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d o el grupo heterocicloalquilo del grupo -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d y el grupo heterocicloalquilo de los grupos -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d pueden incluir un doble enlace y además en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d y el grupo heterocicloalquilo de los grupos -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d pueden contener un grupo C=O; y

los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d o los grupos heterocicloalquilo de los grupos -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R¹², en donde cada R¹² se selecciona independientemente entre H, OH, halo, -alquilo C₁₋₆, N(CH₃)₂, -haloalquilo C₁₋₆, C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₃ o -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; o

un estereoisómero de este, un atropisómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de este.

Un aspecto de la presente invención proporciona diversos compuestos, estereoisómeros, atropisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables de los estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los atropisómeros como se describen en las realizaciones expuestas más adelante.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye el compuesto de cualquiera de las realizaciones o la sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de tratamiento del cáncer. Dichos métodos incluyen: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las realizaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos métodos de este tipo, el cáncer es una neoplasia maligna hemática. En algunos métodos de este tipo, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de piel, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma, linfoma no hodgkiniano, mieloma, mieloma múltiple, leucemia y leucemia mielógena aguda. En algunos métodos de este tipo diferentes, el cáncer es mieloma múltiple. En algunos métodos de este tipo diferentes, el cáncer es leucemia mielógena aguda. En algunos métodos de este tipo diferentes, el cáncer es linfoma no hodgkiniano. En otro aspecto, el método incluye además administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacéuticamente activo adicional. Por ejemplo, en algunos métodos de este tipo, el compuesto farmacéuticamente activo adicional es carfilzomib. En otros, el compuesto farmacéuticamente activo adicional es venetoclax. En otros métodos de este tipo adicionales, el

compuesto farmacéuticamente activo adicional es citarabina. En otros métodos de este tipo adicionales, el compuesto farmacéuticamente activo adicional es daratumumab. En otros métodos de este tipo adicionales, el compuesto farmacéuticamente activo adicional es un inhibidor de MCI-1. En otros métodos de este tipo adicionales, el inhibidor de MCI-1 es AMG-176. En otros métodos de este tipo adicionales, el compuesto farmacéuticamente activo adicional es un IMiD.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que les atribuye habitualmente un experto habitual en la materia a la que pertenece esta divulgación. En el presente documento se describen métodos y materiales para su uso en la presente divulgación; también se pueden utilizar otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica.

Otras características y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras y a partir de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Abreviaturas: En el presente documento se pueden usar las siguientes abreviaturas:

AcOH	ácido acético
ac o ac.	acuoso
BOC o Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
DCM	diclorometano
DIPEA o base de Hunig	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Dppf, DPPF o dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq, eq. o equiv.	equivalente
ESI o ES	ionización mediante electronebulización
Et	etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
g	gramos
h	horas
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
iPr	isopropilo
iPr ₂ NEt o DIPEA	<i>N</i> -etil diisopropilamina (base de Hünig)
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
KOAc	acetato de potasio
LC MS, LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas
LHMDS o LiHMDS	hexametildisilazida de litio
m/z	masa dividida entre la carga
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
mg	miligramos
min	minutos
ml	mililitros
MS	espectros de masas
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂ -DCM, Pd(dppf)Cl ₂	[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
mfr	matraz de fondo redondo

RP-HPLC	cromatografía líquida de alta presión de fase reversa
TA o ta o t.a.	temperatura ambiente
sat. o sat	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA o Et ₃ N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta

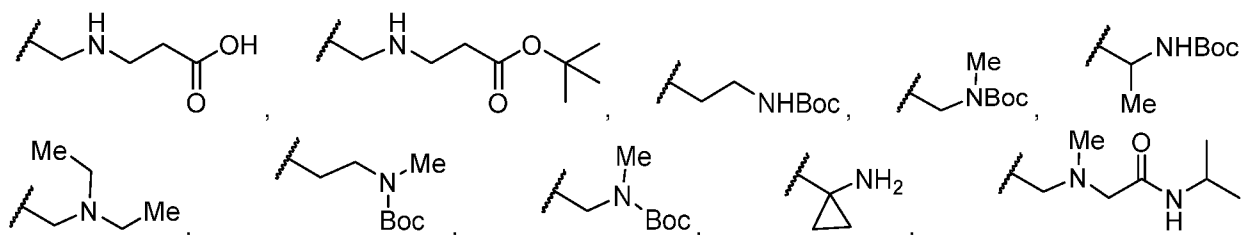
El uso de los términos "un", "uno", "el" o "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) debe considerarse como inclusivo tanto del plural como del singular, salvo que se indique otra cosa. Se pretende que la enumeración de los intervalos de valores en el presente documento sirva como método abreviado para referirse individualmente a cada valor por separado que se encuentra comprendido en el intervalo, salvo que se indique otra cosa y cada valor por separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en el presente documento. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende ilustrar mejor la invención y no constituye una limitación en el alcance de la invención salvo que se reivindique otra cosa. Ninguna redacción de la memoria descriptiva debe tomarse como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

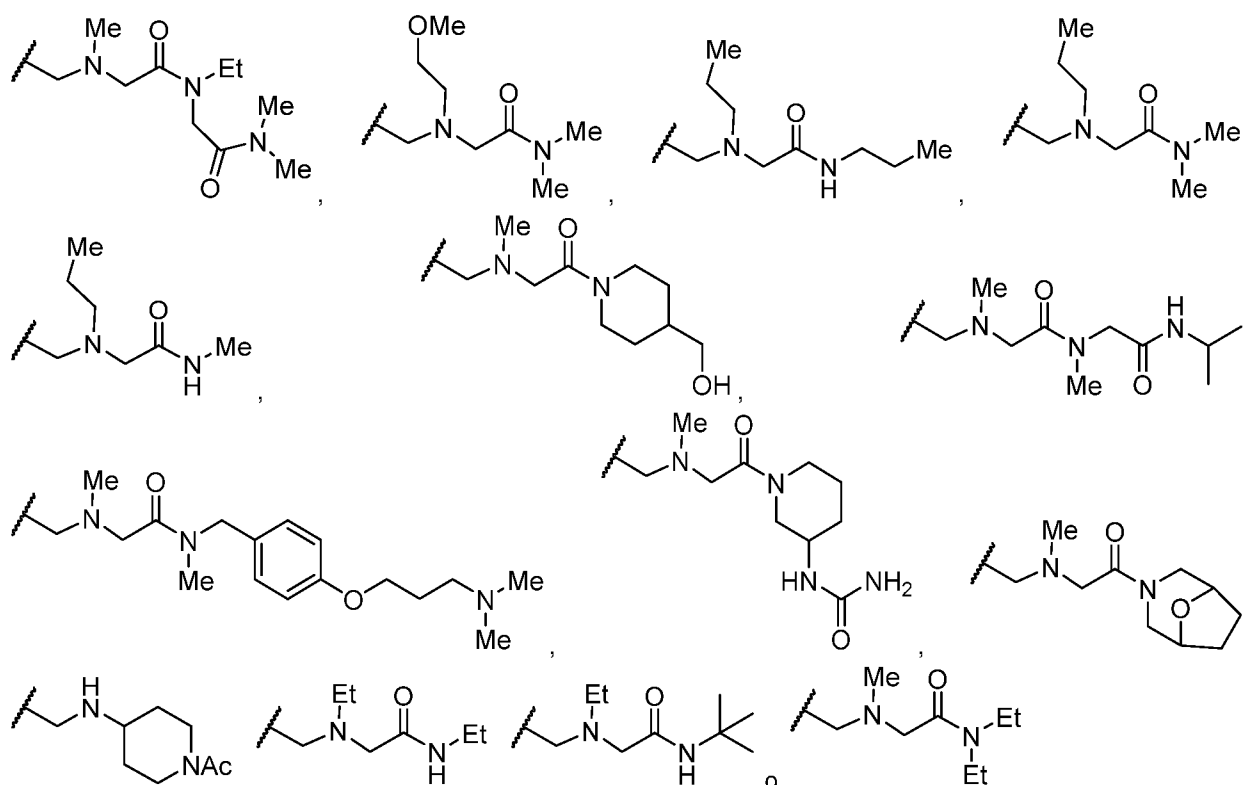
Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo C₁-C₈ de cadena lineal y ramificada, que incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. El término C_{m-n} significa que el grupo alquilo tiene de "m" a "n" átomos de carbono. El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Un grupo alquilo (por ejemplo, metilo) o alquileo (por ejemplo, -CH₂-), puede estar sustituido con uno o más y típicamente de uno a tres de grupos seleccionados independientemente, por ejemplo, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino, alquilo C₁₋₆, alquileo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -NC, amino, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -OCOalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀. El término "haloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo, en donde al menos uno, por ejemplo, de uno a seis o todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con átomos de halógeno.

Los términos "alqueno" y "alquino" indican un grupo alquilo que incluye además un doble enlace o un triple enlace, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "alcoxi" se define como -OR, en donde R es alquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "amino" o "amina" se refiere indistintamente a un grupo -NR₂, en donde 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 amonio están específicamente incluidos en la definición de "amino" o "amina". Los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amida o carboxilato. Un grupo R también se puede sustituir, por ejemplo, con uno o más, por ejemplo, de uno a cuatro, grupos seleccionados entre halo, ciano, alqueno, alquino, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, urea, carbonilo, carboxilato, amina y amida. Un grupo "amida" o "amido" indistintamente se refiere a un grupo similar a un grupo amina o amino que incluye además un C(O), por ejemplo, -C(O)NR₂. Algunos grupos amino o amido contemplados (algunos con grupos alquileo opcionales, por ejemplo, alquilo-amino o alquilo-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, CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)NHCH₃, CH₂CH₂CCH₃, CH₂NMe₂, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂F, CH₂N⁺(CH₃)₃, CH₂NHCH₂CHF₂, CH₂NHCH₂CH₃,





5

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático C₆₋₁₄ monocíclico o policíclico, preferentemente un grupo aromático C₆₋₁₀ monocíclico o bicíclico o un grupo aromático C₁₀₋₁₄ policíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono C₁₀₋₁₄ bicíclicos y tricíclicos, donde un anillo es aromático y el resto están saturados, parcialmente insaturados o son aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). A menos que se indique otra cosa, un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más y en particular de uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre, por ejemplo, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -OCOalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀.

10

15

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático monocíclico o policíclico, donde el anillo policíclico puede estar condensado, tener puente o ser de tipo espiro. El anillo carbocíclico puede tener de 3 a 10 átomos de carbono anulares. Los anillos carbocíclicos contemplados incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclónonilo.

20

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema anular monocíclico o policíclico (por ejemplo, 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 en total, de los que de uno a cinco (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) de los átomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropirrolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidropiridinilo, oxacicloheptilo, dioxacicloheptilo, tiacicloheptilo y diazacicloheptilo.

25

A menos que se indique otra cosa, un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos y en particular, de uno a cuatro grupos. Algunos sustituyentes contemplados incluyen halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -OCOalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀.

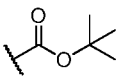
30

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico) que contiene de uno a tres anillos aromáticos y que contiene de uno a cuatro (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, de 5 a 10 o de 5 a 7 átomos. Heteroarilo también se refiere a anillos C₁₀₋₁₄ bicíclicos y tricíclicos, donde un anillo es aromático y el resto están saturados, parcialmente insaturados o son aromáticos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, triazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo,

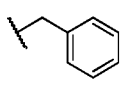
35

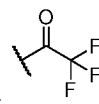
40


5 benzopiraniilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indoliziniilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuraniilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quiazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. Salvo que se indique otra cosa, un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más y, en particular, de uno a cuatro o uno o dos, sustituyentes. Los sustituyentes contemplados incluyen halo, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -OCOalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀.

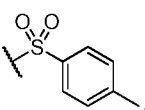
10 Como se usa en el presente documento, el término Boc se refiere a la estructura 

Como se usa en el presente documento, el término Cbz se refiere a la estructura 

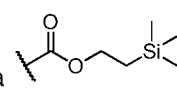
15 Como se usa en el presente documento, el término Bn se refiere a la estructura 

Como se usa en el presente documento, el término trifluoroacetamida se refiere a la estructura 

Como se usa en el presente documento, el término tritilo se refiere a la estructura 

20 Como se usa en el presente documento, el término tosilo se refiere a la estructura 

Como se usa en el presente documento, el término Troc se refiere a la estructura 

25 Como se usa en el presente documento, el término Teoc se refiere a la estructura 

Como se usa en el presente documento, el término Alloc se refiere a la estructura 

Como se usa en el presente documento, el término Fmoc se refiere a la estructura 

30 COMPUESTOS DE LA DIVULGACIÓN

Los compuestos divulgados en el presente documento incluyen todos los compuestos marcados con isótopos y farmacéuticamente aceptables, en donde uno o más átomos de los compuestos descritos en el presente documento se reemplazan con átomos con el mismo número atómico, pero con una masa atómica o número másico diferente con respecto de la masa atómica o el número másico observado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados pueden 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 con el sitio de acción farmacológicamente importante. Algunos compuestos de la divulgación marcados con isótopos, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del

fármaco o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin habida cuenta de su facilidad de incorporación y de los medios de detección disponibles.

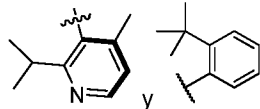
5 La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosis menores y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

10 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos de estructura (I) marcados con isótopos se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en las preparaciones y los ejemplos, tal como se expone más adelante, mediante un reactivo adecuado marcado con isótopos en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

15 Los compuestos marcados con isótopos descritos en el presente documento se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y esquemas adjuntos con un reactivo marcado con isótopos adecuado en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

20 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como estereoisómeros (es decir, isómeros que difieren únicamente en cuanto a la disposición espacial de los átomos), incluidos isómeros ópticos e isómeros conformacionales (o conformeros). Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los estereoisómeros, tanto en forma de preparados de estereoisómeros individuales como en forma de preparados enriquecidos de cada uno y tanto mezclas racémicas de dichos estereoisómeros como diastereómeros y enantiómeros individuales que se pueden separar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. De manera adicional, los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas tautómeras de los compuestos.

30 Determinados compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de atropisómeros, que son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se impide o ralentiza en gran medida la rotación alrededor de un enlace sencillo en la molécula como resultado de las interacciones estéricas con otras partes de la molécula. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los atropisómeros, tanto como preparaciones de atropisómeros individuales puros, preparados enriquecidos de cada uno de estos o una mezcla no específica de cada uno de estos. En caso de que la barrera rotacional alrededor del enlace sencillo sea lo suficientemente elevada y la interconversión entre conformaciones sea lo suficientemente lenta, puede ser posible 35 aislar y separar las especies isoméricas. Por ejemplo, los grupos tales como, entre otros, los siguientes grupos R^g ,



pueden mostrar rotación restringida.

40 E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1 ;

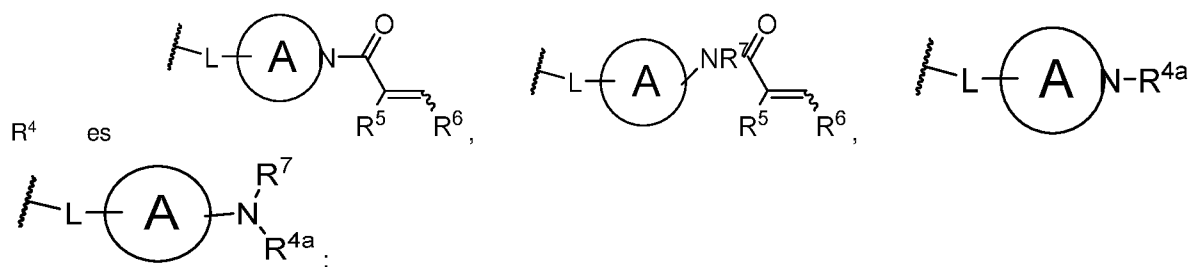
\equiv es un enlace sencillo o doble según sea necesario para dar a cada átomo su valencia normal;

45 R^p es independientemente H, hidroxil, -alquilo C_{1-6} , halo, -haloalquilo C_{1-4} , -alcoxi C_{1-4} , -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4})₂, ciano, -alquenilo C_{2-3} , -alquinilo C_{2-3} , -cicloalquilo C_{3-14} , -heterocicloalquilo C_{2-14} , arilo o heteroarilo;

50 R^1 es independientemente H, hidroxil, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-4})₂, ciano o halo;

55 R^2 es halo, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , - OR^{2a} , - $\text{N}(\text{R}^{2a})_2$, -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14} , arilo, heteroarilo, -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-14} o -alquilen C_{0-3} -heteroarilo C_{2-14} y cada R^{2a} es independientemente H, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-14} , -heterocicloalquilo C_{2-14} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , arilo o heteroarilo o dos sustituyentes R^{2a} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;

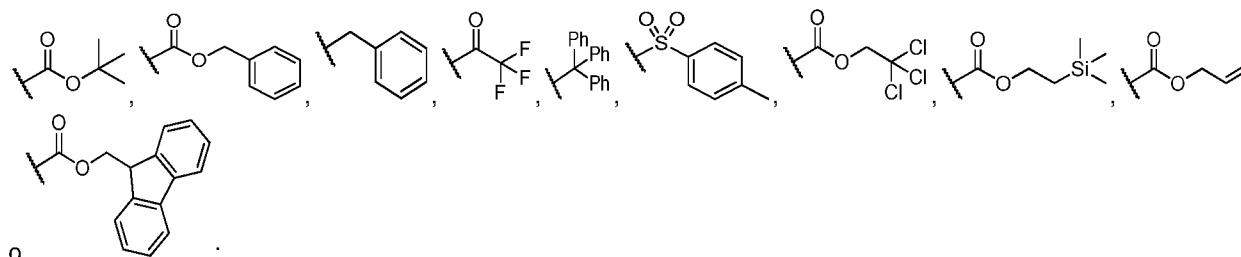
60 R^3 es halo, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , -heterocicloalquilo C_{2-14} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , arilo o heteroarilo;



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o bien un anillo de 6-11 miembros bicíclico, con puente, condensado o de tipo espiro;

L es un enlace, -alquileo C₁₋₆, -O-alquileo C₀₋₆, -S-alquileo C₀₋₆ o -NH-alquileo C₀₋₆ y para el -alquileo C₂₋₆, -O-alquileo C₂₋₆, -S-alquileo C₂₋₆ y NH-alquileo C₂₋₆, un átomo de carbono del grupo alquileo puede reemplazarse opcionalmente con O, S o NH;

R^{4a} es H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆-OH, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, arilo, heteroarilo, alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄ o se selecciona entre



R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, halo, -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₆-OH, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-amina, -alquilen C₀₋₆-amida, -alquilen C₀₋₃-C(O)OH, -alquilen C₀₋₃-C(O)Oalquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₆-O-arilo, -alquilen C₀₋₃-C(O)alquilen C₁₋₄-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₂₋₁₄ o ciano o R⁵ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₆ o R⁷ y R⁵, junto con los átomos a los que se unen, forman un anillo de 4-6 miembros;

R⁸ es -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alcoxi C₁₋₆, -O-alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₃₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -NH-alquilo C₁₋₈, -N(alquilo C₁₋₈)₂, -NH-alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₂₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, halo, ciano o alquilen C₁₋₆-amina;

en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo de cualquiera de los sustituyentes R^p, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO₂;

en donde el -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆ y el -Oalquilo C₁₋₆ de cualquiera de los sustituyentes R^p, R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, L, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente entre OH, -Oalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, halo, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NR^aR^b, -(NR^aR^bR^c)_n, -OSO₂R^a, -SO₂R^a, -(CH₂CH₂O)_nCH₃, -(=O), -C(=O),

-C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -O-SiR^aR^bR^c, -SiR^aR^bR^c, -O-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, un cicloalquilenilo de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un grupo C=O y además, en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO₂;

en donde el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de cualquiera de los sustituyentes R^p , R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{10} seleccionados independientemente entre OH, halo, $-NR^cR^d$, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -OH, -alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , $-SO_2R^c$, -CN, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^c$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^c$, un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, un cicloalqueno de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo de R^{10} tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo y espiroheterocicloalquilo de R^{10} o el grupo heterocicloalquilo de R^{10} puede incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO_2 ;

en donde cada R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente hidrógeno, OH, -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$, $-NR^{11}R^{11}$, -alquil C_{1-6} - $NR^{11}R^{11}$, fenilo, -alquil C_{1-6} - $C(=O)OH$, -alquil C_{1-6} - $C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -cicloalquilo de 3 a 12 miembros, -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, -alquil C_{1-6} -heteroarilo de 6 a 12 miembros, un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde el grupo heteroarilo, el grupo heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d o el grupo heterocicloalquilo del grupo -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d y el grupo heterocicloalquilo de los grupos -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d pueden incluir un doble enlace y además en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d y el grupo heterocicloalquilo de los grupos -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d pueden contener un grupo C=O; y

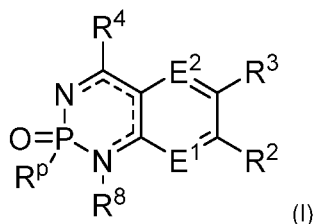
los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d o los grupos heterocicloalquilo de los grupos -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{12} , en donde cada R^{12} se selecciona independientemente entre H, OH, halo, -alquilo C_{1-6} , $N(CH_3)_2$, -haloalquilo C_{1-6} , $C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ o -alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ;

un estereoisómero de este, un atropisómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de este.

REALIZACIONES

Realización 1

En una primera realización, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I)



en donde

E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1 ;

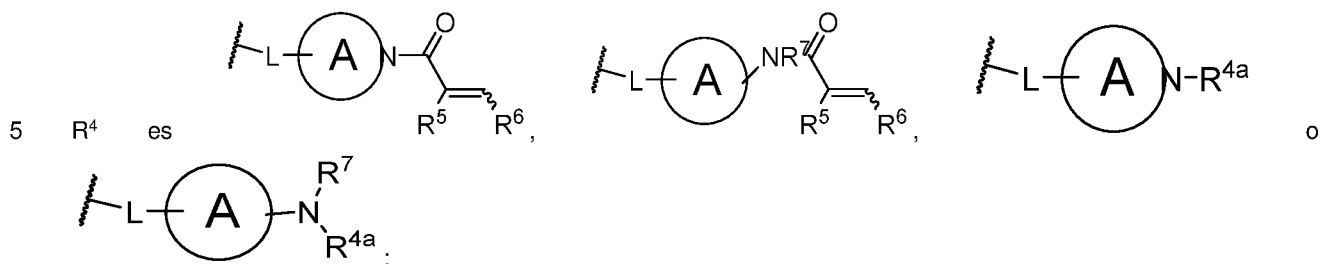
== es un enlace sencillo o doble según sea necesario para dar a cada átomo su valencia normal;

R^p es independientemente H, hidroxil, -alquilo C_{1-6} , halo, -haloalquilo C_{1-4} , -alcoxi C_{1-4} , -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4}) $_2$, ciano, -alqueno C_{2-3} , -alquino C_{2-3} , -cicloalquilo C_{3-14} , -heterocicloalquilo C_{2-14} , arilo o heteroarilo;

R^1 es independientemente H, hidroxil, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-4}) $_2$, ciano o halo;

R^2 es halo, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})_2$, -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , -alquilo C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilo C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14} , arilo, heteroarilo, -alquilo C_{0-3} -arilo C_{6-14} o -alquilo C_{0-3} -heteroarilo C_{2-14} y cada R^{2a} es independientemente H, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-14} , -heterocicloalquilo C_{2-14} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , arilo o heteroarilo o dos sustituyentes R^{2a} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;

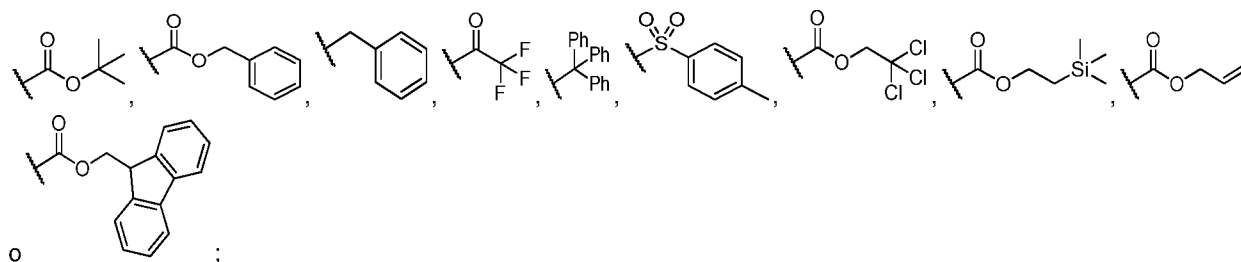
R³ es halo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, arilo o heteroarilo;



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o bien un anillo de 6-11 miembros bicíclico, con puente, condensado o de espira;

L es un enlace, -alquilenilo C₁₋₆, -O-alquilenilo C₀₋₆, -S-alquilenilo C₀₋₆ o -NH-alquilenilo C₀₋₆ y para el -alquilenilo C₂₋₆, -O-alquilenilo C₂₋₆, -S-alquilenilo C₂₋₆ y NH-alquilenilo C₂₋₆, un átomo de carbono del grupo alquilenilo puede reemplazarse opcionalmente con O, S o NH;

R^{4a} es H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆-OH, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, arilo, heteroarilo, alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄ o se selecciona entre



R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, halo, -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₆-OH, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-amina, -alquilen C₀₋₆-amida, -alquilen C₀₋₃-C(O)OH, -alquilen C₀₋₃-C(O)Oalquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₆-O-arilo, -alquilen C₀₋₃-C(O)alquilen C₁₋₄-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₂₋₁₄ o ciano o R⁵ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₆ o R⁷ y R⁵, junto con los átomos a los que se unen, forman un anillo de 4-6 miembros;

R⁸ es -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alcoxi C₁₋₆, -O-alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₃₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -O-alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -NH-alquilo C₁₋₈, -N(alquilo C₁₋₈)₂, -NH-alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₂₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -NH-alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, halo, ciano o alquilen C₁₋₆-amina;

en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo de cualquiera de los sustituyentes R^p, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO₂;

en donde el -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆ y el -Oalquilo C₁₋₆ de cualquiera de los sustituyentes R^p, R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, L, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹ seleccionados independientemente entre OH, -Oalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, halo, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NR^aR^b, -(NR^aR^bR^c)_n, -OSO₂R^a, -SO₂R^a, -(CH₂CH₂O)_nCH₃, -(=O), -C(=O),

-C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -O-SiR^aR^bR^c, -SiR^aR^bR^c, -O-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, un cicloalquenilo de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre

O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un grupo C=O y además, en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO₂;

5 en donde el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de cualquiera de los sustituyentes R^p, R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R¹⁰ seleccionados independientemente entre OH, halo, -NR^cR^d, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -SO₂R^c, -CN, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)R^c, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^c, un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, un cicloalqueno de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo de R¹⁰ tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo y espiroheterocicloalquilo de R¹⁰ o el grupo heterocicloalquilo de R¹⁰ puede incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO₂;

15 en donde cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente hidrógeno, OH, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂CH₂O)_nCH₃, -NR¹¹R¹¹, -alquil C₁₋₆-NR¹¹R¹¹, fenilo, -alquil C₁₋₆-C(=O)OH, -alquil C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo de 3 a 12 miembros, -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, -alquil C₁₋₆-heteroarilo de 6 a 12 miembros, un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde el grupo heteroarilo, el grupo heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d o el grupo heterocicloalquilo del grupo -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d y el grupo heterocicloalquilo de los grupos -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d pueden incluir un doble enlace y además en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d y el grupo heterocicloalquilo de los grupos -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d pueden contener un grupo C=O; y

30 los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d o los grupos heterocicloalquilo de los grupos -alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de R^a, R^b, R^c y R^d pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R¹², en donde cada R¹² se selecciona independientemente entre H, OH, halo, -alquilo C₁₋₆, N(CH₃)₂, -haloalquilo C₁₋₆, C(=O)CH₃, -C(=O)OCH₃ o -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; o

35 un estereoisómero de este, un atropisómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de este.

Realización 2

40 El compuesto de la realización 1 en donde R^p es -alquilo C₁₋₆.

Realización 3

45 El compuesto de la realización 2 en donde R^p es -CH₃.

Realización 4

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-3 en donde R¹ es H.

Realización 5

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-4 en donde R² es un arilo sustituido o sin sustituir.

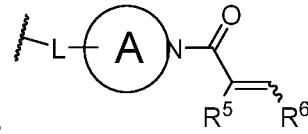
Realización 6

55 El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-5 en donde R³ es halo.

Realización 7

60 El compuesto de la realización 6 en donde R³ es Cl.

Realización 8



El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-7 en donde R⁴ es

Realización 9

5 El compuesto de la realización 8 en donde L es un enlace.

Realización 10

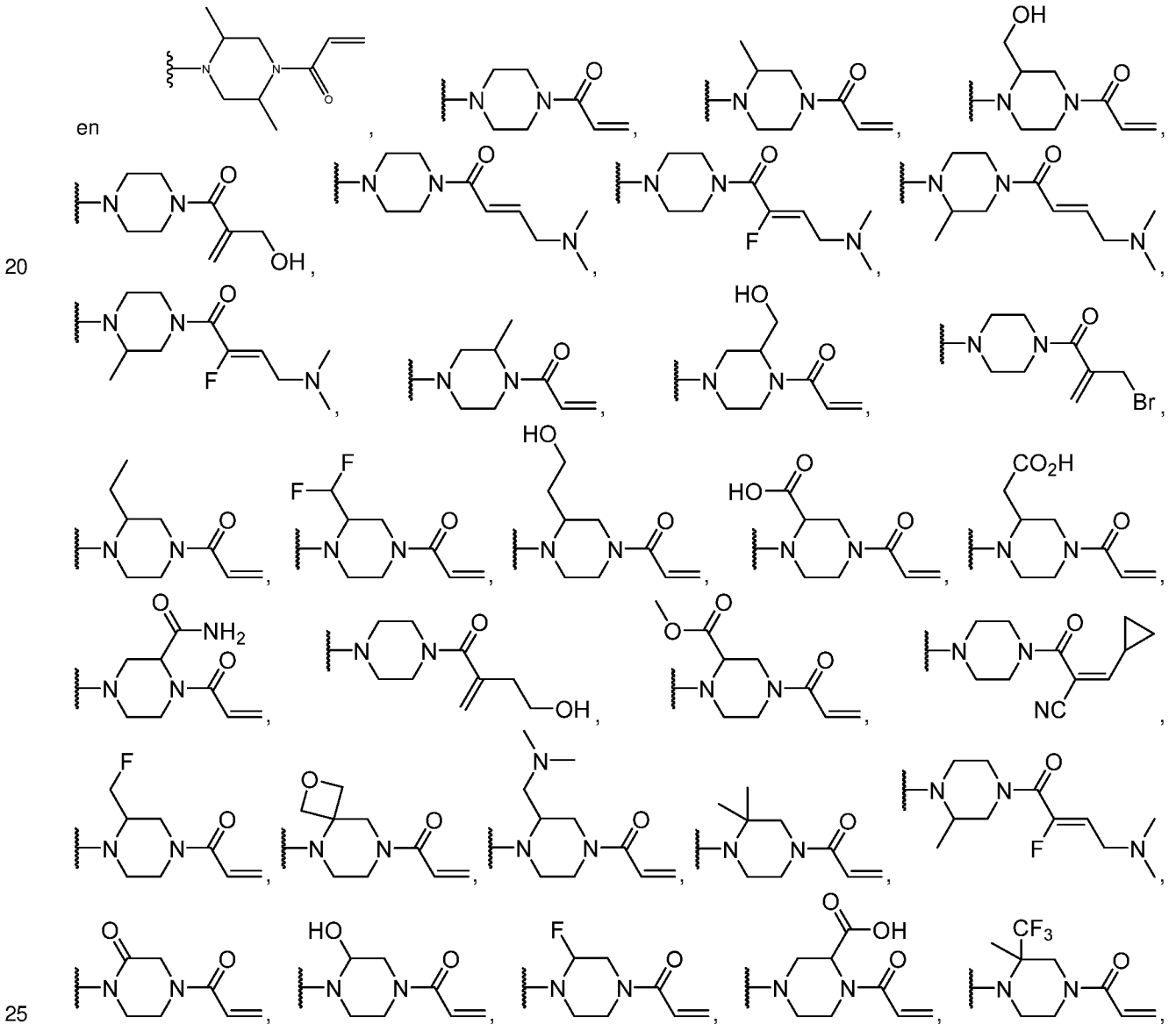
10 El compuesto de la realización 8 en donde el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros.

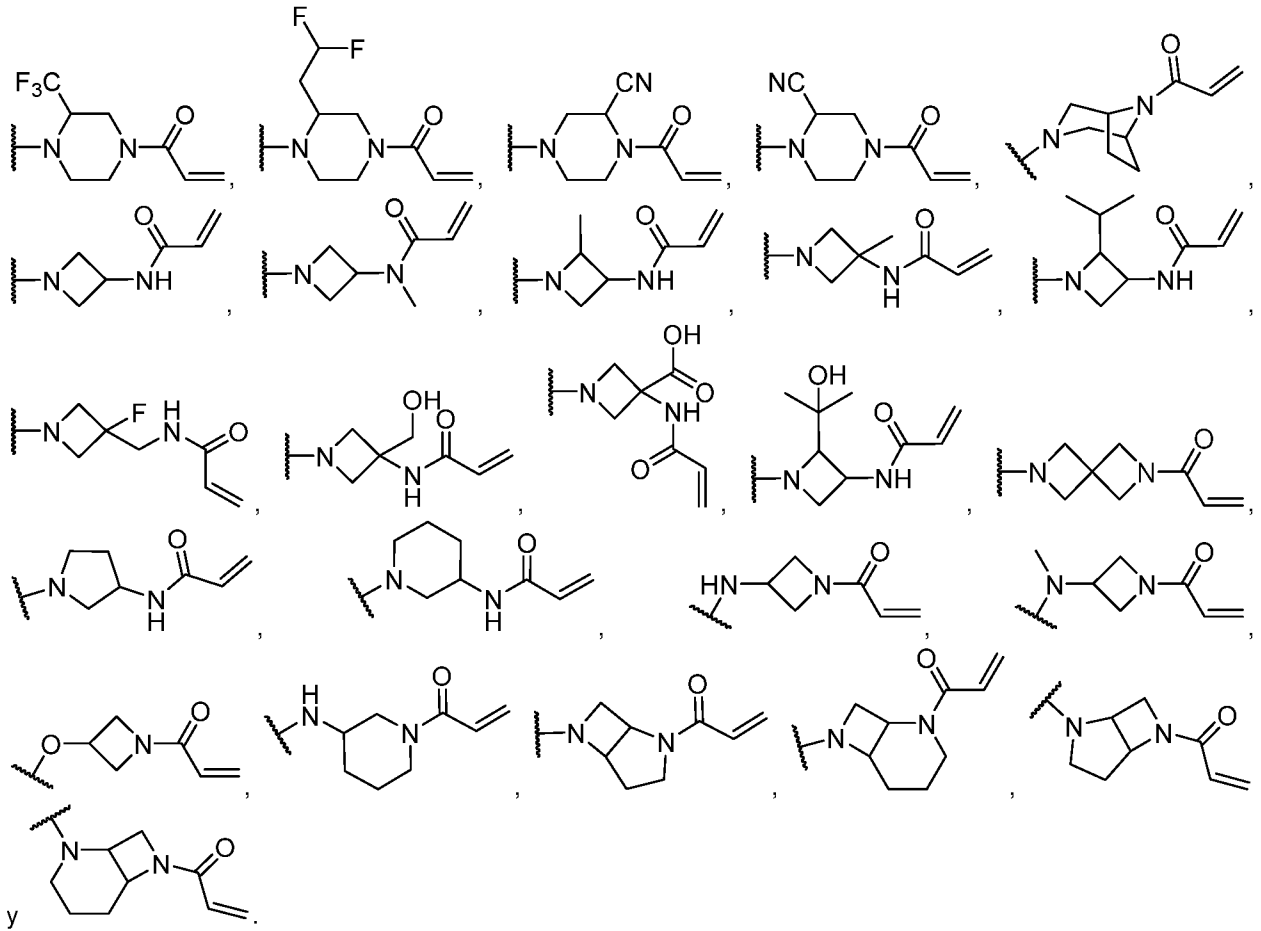
Realización 11

El compuesto de la realización 10 en donde A es un heterociclo sustituido o sin sustituir.

15 **Realización 12**

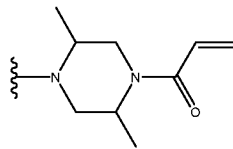
El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste





5

Realización 13



10 El compuesto de la realización 12, en donde R^4 es

Realización 14

El compuesto de la realización 8 en donde R^5 es H o R^6 es H.

15

Realización 15

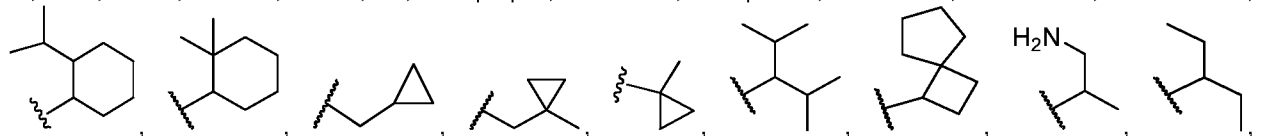
El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-14 en donde R^8 es -alquilo C_{1-6} , -arilo C_{6-14} o -heteroarilo C_{3-14} .

20

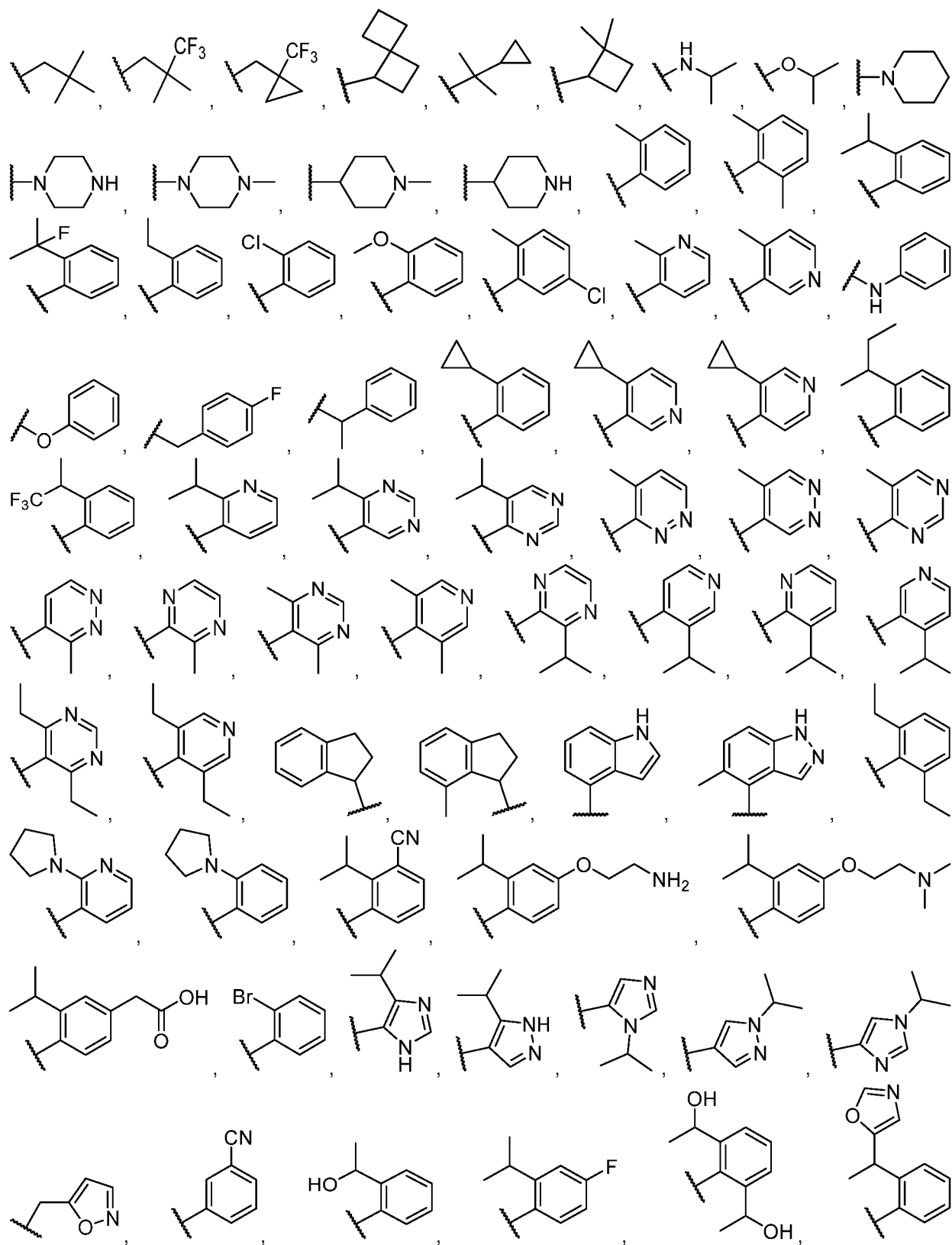
Realización 16

El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en:

Pr, *t*-Bu, fenilo, bencilo, OCH_3 , Cl, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

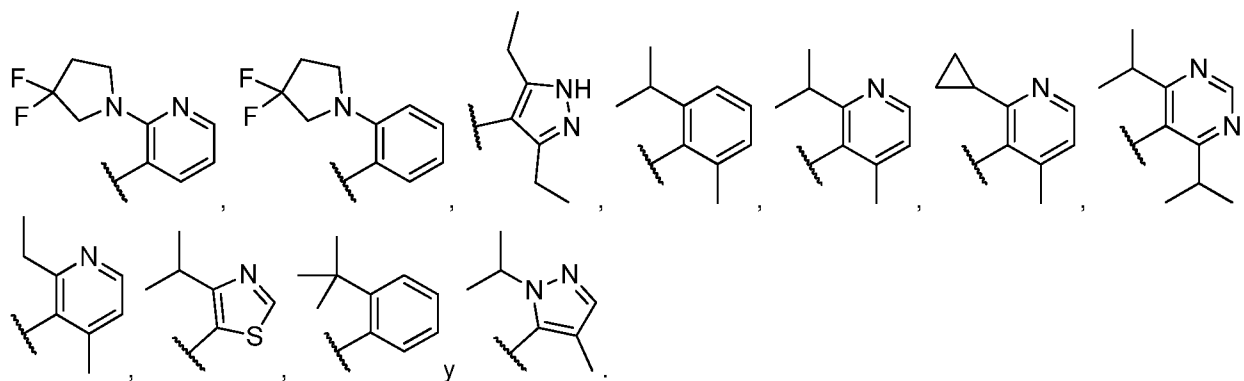


25



5

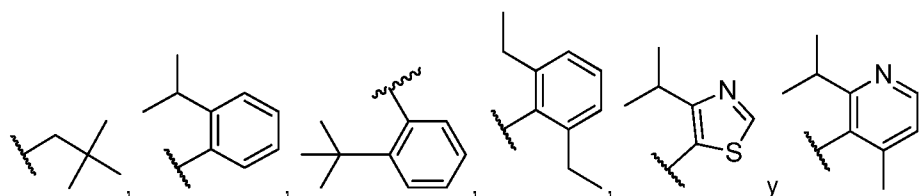
10



Realización 17

5

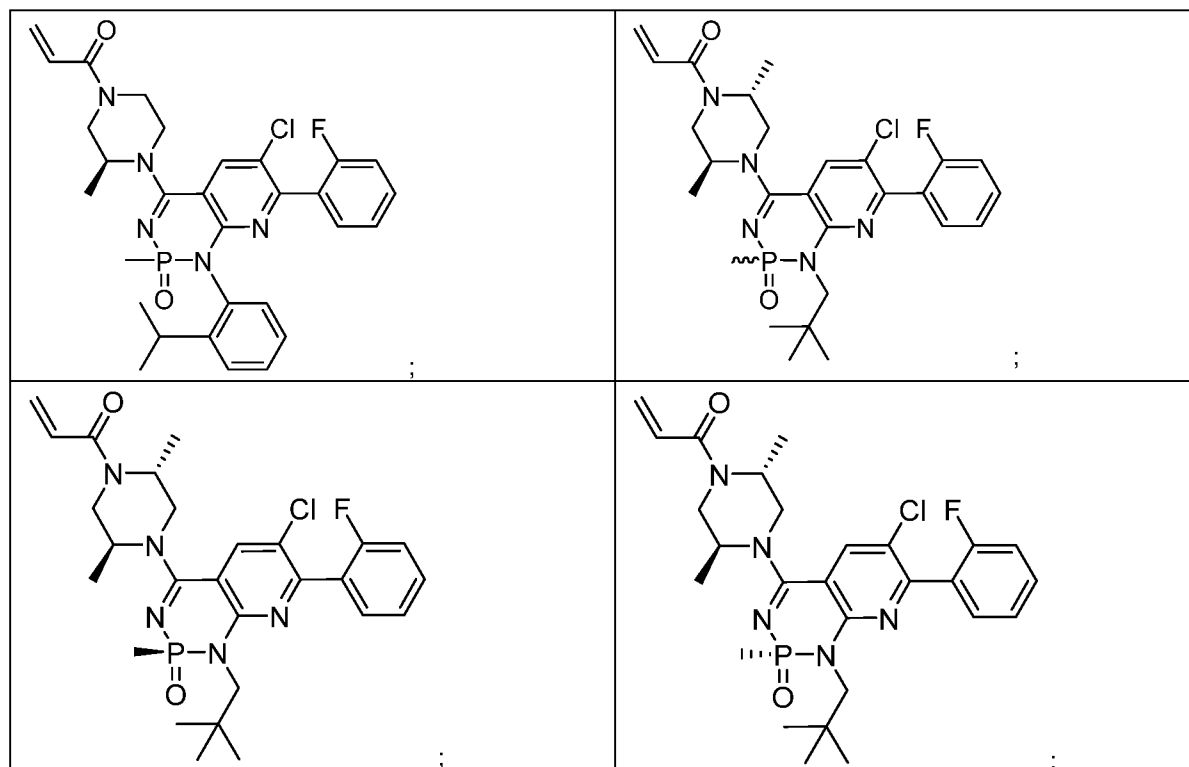
El compuesto de la realización 16, en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste en

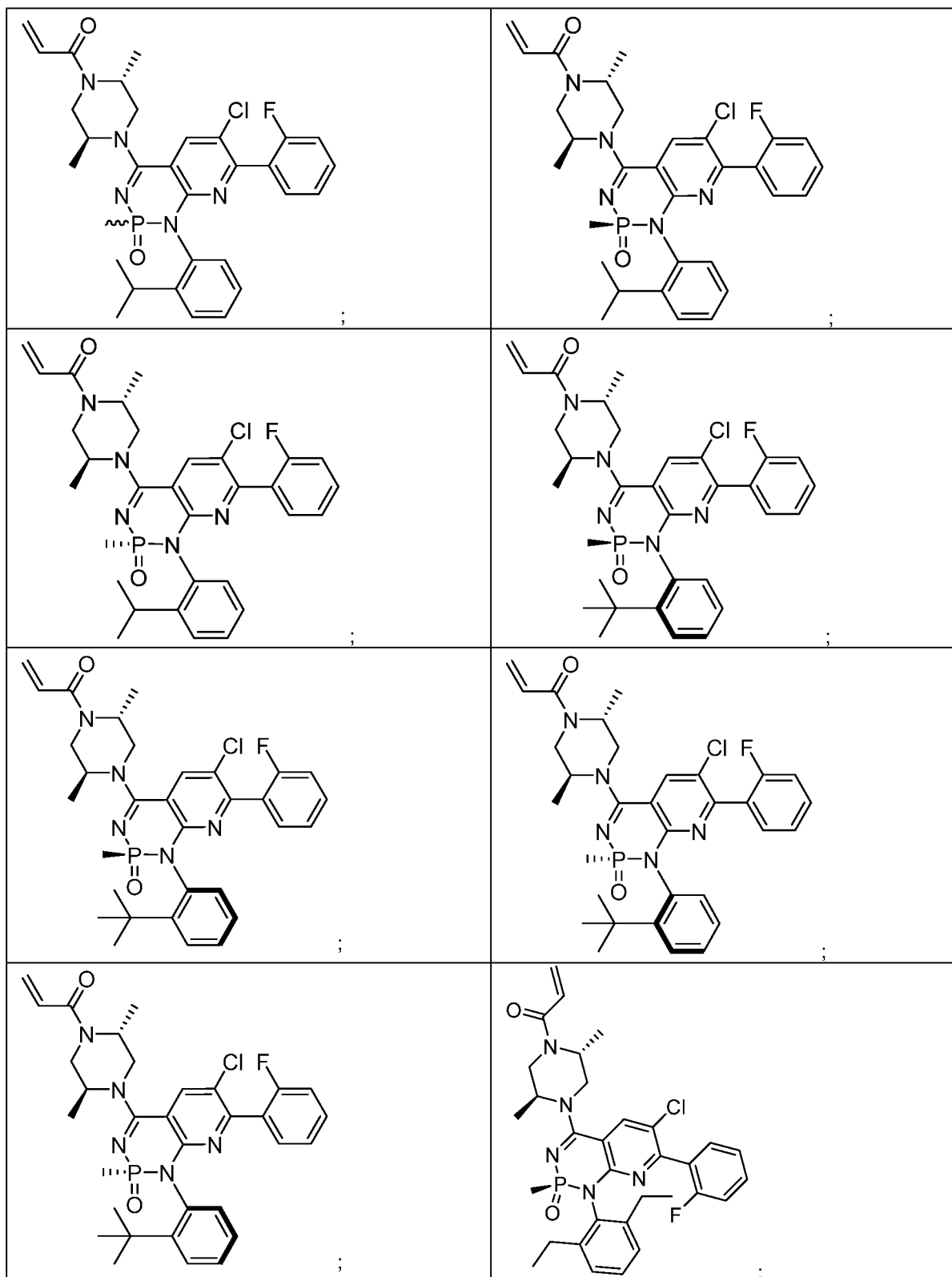


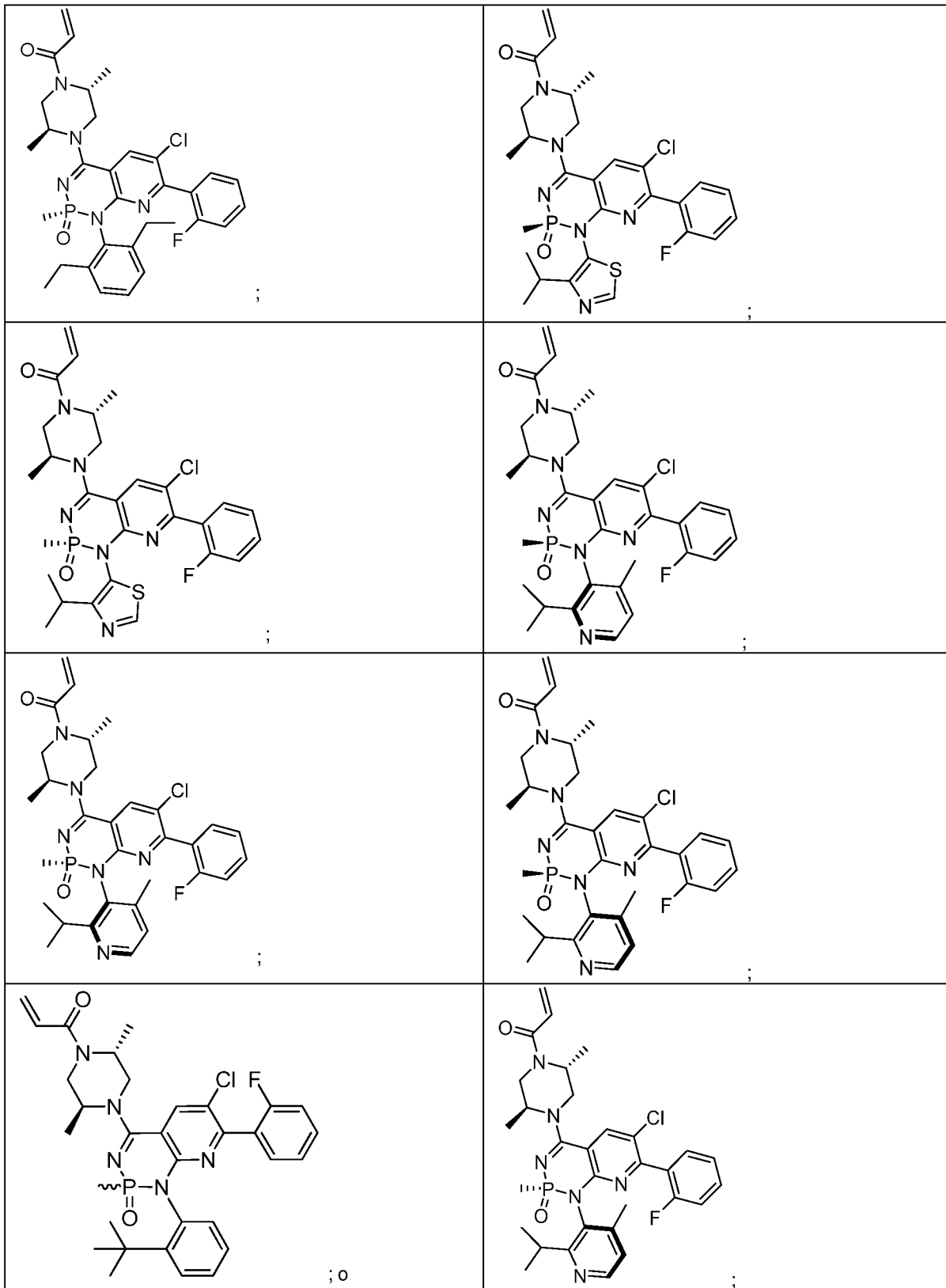
10

Realización 18

Un compuesto que tiene una estructura seleccionada entre las fórmulas







o un estereoisómero de este, un atropisómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de este.

Una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-18 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización 20

5 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 1-18 o la formulación farmacéutica de la realización 19.

Realización 21

10 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-18 para su uso en el tratamiento del cáncer.

Realización 22

15 El compuesto para uso de la realización 21, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de apéndice, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del intestino delgado, cáncer de la cavidad nasal, cáncer del seno paranasal, cáncer de las vías biliares, cáncer de piel o melanoma intraocular.

Realización 23

20 El método de la realización 22, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

Realización 24

25 El método de la realización 22, en donde el cáncer es cáncer colorrectal.

Realización 25

30 El método de la realización 22, en donde el cáncer es cáncer pancreático.

Realización 26

35 El compuesto para uso de una cualquiera de las realizaciones 21-25, en donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de KRAS.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DIVULGADOS

40 Los compuestos tal como se divulgan en el presente documento se pueden sintetizar mediante diversos métodos específicos. Se pretende que los ejemplos que describen en líneas generales rutas de síntesis específicas y los esquemas genéricos que se encuentran más adelante sirvan como guía para los químicos sintéticos con experiencia, quienes observarán fácilmente que es posible modificar el disolvente, la concentración, el reactivo, el grupo protector, el orden de las etapas de síntesis, el tiempo, la temperatura y similares según sea necesario conforme al juicio del profesional experto en la técnica.

Composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración

50 También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto tal como se describe en el presente documento junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, un diluyente o portador. Los compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados para su uso en la presente invención incluyen aquellos en los que es posible administrar el compuesto en una cantidad eficaz para lograr el fin deseado. La administración del compuesto se describe en más detalle a continuación.

55 El experto en la materia puede determinar las formulaciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la vía de administración y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1435-712 (18.^a ed., Mack Publishing Co, Easton, Pensilvania, 1990). Las formulaciones pueden alterar el estado físico, la estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de aclaramiento *in vivo* de los agentes administrados. Dependiendo de la vía de administración, se puede calcular una dosis adecuada conforme al peso corporal, el área superficial del cuerpo o el tamaño del órgano. Los expertos en la materia llevan a cabo de forma rutinaria el refinamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosis de tratamiento adecuada sin experimentación innecesaria y especialmente tienen en cuenta la información posológica y los ensayos divulgados en el presente documento, así como los datos farmacocinéticos que se pueden obtener mediante ensayos clínicos en animales o seres humanos.

65 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades y composiciones moleculares que no producen reacciones adversas, alérgicas, u otras reacciones perjudiciales cuando se administran a un animal o a un ser humano. Tal como se usa en el presente documento,

"farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. Se conoce en la técnica el uso de dichos excipientes para sustancias farmacéuticamente activas. Salvo en la medida en que algún agente o medio convencional sea incompatible con las composiciones terapéuticas, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos suplementarios en las composiciones. En realizaciones ilustrativas, la formulación puede comprender sólidos de jarabe de maíz, aceite de cártamo alto oleico, aceite de coco, aceite de soja, L-leucina, fosfato de calcio tribásico, L-tirosina, L-prolina, L-acetato de lisina, DATEM (un emulsionante), L-glutamina, L-valina, fosfato de potasio dibásico, L-soleucina, L-argininas, L-alanina, glicina, monohidrato de L-asparagina, 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, diclorhidrato de L-cistina, L-triptófano, ácido L-aspártico, cloruro de colina, taurina, m-inositol, sulfato ferroso, palmitato de ascorbilo, sulfato de zinc, L-carnitina, acetato de alfa-tocoferilo, cloruro sódico, niacinamida, tocoferoles mezclados, pantotenato de calcio, sulfato cúprico, clorhidrato de cloruro de tiamina, palmitato de vitamina A, sulfato de manganeso, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, beta-caroteno, 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 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, las "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 alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos también se pueden preparar con un catión farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la materia conocen cationes farmacéuticamente aceptables adecuados, e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario. También son posibles carbonatos o hidrogenocarbonatos. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, amonio, calcio o férricos y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen isopropilamina, trimetilamina, histidina, *N,N'*-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitlohexilamina, etilendiamina, *N*-metilglucamina y procaína.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen los clorhidratos, formiatos, acetatos, citratos, salicilatos, nitratos y fosfatos. Los expertos en la materia conocen otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas e incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, acético, cítrico, oxálico, tartárico o mandélico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; con fosfoácidos, sulfoácidos, ácido sulfónico o ácido carboxílico orgánico o ácido sulfámico N sustituido, 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 aminoácidos alfa involucrados 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-fosfoglicerato o 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glucosa, ácido *N*-ciclohexilsulfámico (con formación de ciclamatos) o con otros compuestos orgánicos ácidos, tales como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos en el presente documento se pueden producir de manera convencional, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, producción de grageas, levigado, emulsión, encapsulamiento, captura o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida.

En el caso de administración oral, es posible formular composiciones adecuadas fácilmente mediante la combinación de un compuesto divulgado en el presente documento con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como portadores, conocidos en la técnica. Dichos excipientes y portadores hacen posible la formulación de los compuestos del presente documento como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares para ingestión oral por parte del paciente a tratar. Los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener mediante la adición de un compuesto como se describe en el presente documento con un excipiente sólido, opcionalmente mediante la molienda de la mezcla resultante y el procesamiento de la mezcla de gránulos, tras la adición de agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, rellenos y preparados de celulosa. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes. Se conocen ingredientes farmacéuticamente aceptables para los diversos tipos de formulaciones y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo, polímeros naturales o sintéticos), lubricantes, tensioactivos, agentes edulcorantes y saborizantes, materiales de revestimiento, conservantes, tintes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes y portadores para los diversos tipos de formulaciones.

Quando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento, la composición se suele encontrar en forma de una formulación sólida (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvo o pastillas) o una formulación líquida (por ejemplo, suspensión, solución, elixir o jarabe acuoso).

5 Cuando se administra en forma de comprimido, la composición también puede contener un sólido funcional y/o un portador sólido, tal como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, cápsula y polvo pueden contener de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 95 % de compuesto y preferentemente, de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 90 % de compuesto.

10 Cuando se administra en forma líquida o en suspensión, se puede añadir un líquido funcional y/o un portador líquido, tal como agua, vaselina o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición también puede contener solución salina fisiológica, soluciones de alditoles, soluciones glucosadas o de otros sacáridos o glicoles. Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, la composición puede contener de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 90 % en peso de un compuesto divulgado en el presente documento y preferentemente, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 50 % de un compuesto divulgado en el presente documento. En una realización contemplada, el portador líquido es no acuoso o sustancialmente no acuoso. Para su administración en forma líquida, la composición se puede suministrar como una formulación de disolución rápida para su disolución o suspensión inmediatamente antes de la administración.

20 Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición se encuentra en forma de una solución acuosa aceptable para uso parenteral exenta de pirógenos. Los expertos en la materia podrán preparar dichas soluciones aceptables para uso parenteral con debida atención al pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea suele contener, además de un compuesto divulgado en el presente documento, un vehículo isotónico. Dichas composiciones se pueden preparar para administración como soluciones de bases libres o sales farmacéuticamente aceptables en agua que se mezclan de forma adecuada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos y en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso normales, estos preparados pueden contener opcionalmente un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

35 Las composiciones inyectables pueden incluir soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones, suspensiones o dispersiones inyectables estériles. En todas las realizaciones, la forma debe ser estéril y debe ser fluida como para que sea posible su administración con una jeringuilla. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe resistir a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos, mediante la inclusión opcional de un conservante. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de estos y aceites vegetales. En una realización contemplada, el portador es no acuoso o sustancialmente no acuoso. Es posible mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partículas requerido del compuesto en la realización de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, tiomersal y similares. En muchas realizaciones, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Se puede lograr la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

50 Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los mencionados anteriormente. En la realización de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución de este previamente esterilizada por filtración.

60 También se pueden preparar formulaciones de liberación lenta o de liberación sostenida para lograr una liberación controlada del compuesto activo en contacto con los fluidos corporales en el tubo gastrointestinal y para proporcionar un nivel sustancialmente constante y eficaz del compuesto en el plasma sanguíneo. Por ejemplo, es posible controlar la liberación mediante uno o más de disolución, difusión e intercambio iónico. Además, la estrategia de liberación lenta puede mejorar la absorción mediante rutas saturables o limitantes en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, el compuesto puede incluirse para tal fin en una matriz polimérica de un polímero biológico degradable, un polímero soluble en agua o una mezcla de ambos y, opcionalmente, tensioactivos adecuados. En este contexto, la inclusión puede significar la incorporación de micropartículas en una matriz de polímeros. Las formulaciones de

liberación controlada también se obtienen mediante encapsulación de micropartículas dispersas o microgotículas emulsionadas mediante tecnologías de recubrimiento con emulsión o dispersión conocidas.

5 Para administración mediante inhalación, los compuestos de la presente invención se administran de manera conveniente en una forma de presentación de pulverización mediante aerosol en envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado. En la realización de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

10 Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden formular para administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, mediante inyección intravenosa rápida o infusión continua). Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias (por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis) con un conservante agregado. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, 15 soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión.

20 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos en forma soluble en agua. De manera adicional, las suspensiones de los compuestos se pueden preparar como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones muy 25 concentradas. Como alternativa, la presente composición puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua exenta de pirógenos estéril) antes de su uso.

30 Los compuestos divulgados en el presente documento 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 pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, de forma subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, 35 como una sal poco soluble.

40 En particular, un compuesto divulgado en el presente documento se puede administrar por vía oral, yugal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o en premezcla con excipientes o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Dichos preparados líquidos se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Un compuesto también se puede inyectar por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, es mejor utilizar el compuesto en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o 45 alditoles, tales como manitol o glucosa para que la solución sea isotónica en sangre.

45 Para el uso veterinario, un compuesto divulgado en el presente documento se administra como una formulación adecuada aceptable conforme a la práctica veterinaria habitual. El veterinario puede determinar fácilmente la pauta posológica y la vía de administración más adecuados para un animal concreto.

50 En algunas realizaciones, pueden envasarse en un kit todos los componentes necesarios para el tratamiento de un trastorno relacionado con KRAS usando un compuesto divulgado en el presente documento o en combinación con otro agente o intervención usado normalmente para el tratamiento de dicha enfermedad. Específicamente, la presente invención proporciona un kit para su uso en la intervención terapéutica de la enfermedad, que comprende un conjunto envasado de medicamentos que incluye el compuesto divulgado en el presente documento, así como 55 tampones y otros componentes para preparar formas administrables de dichos medicamentos y/o dispositivos para administrar dichos medicamentos y/o cualquier agente que se use en terapia combinada con el compuesto divulgado en el presente documento y/o instrucciones para el tratamiento de la enfermedad incluidas con los medicamentos. Las instrucciones pueden estar en cualquier medio tangible, tal como papel impreso o un medio magnético u óptico de lectura informática o instrucciones que remiten a una fuente de datos informática remota, tal como una página web a la que se accede a través de Internet.

60 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para tratar o prevenir el desarrollo, o para aliviar los síntomas existentes del sujeto que se está tratando. La determinación de las cantidades eficaces está comprendida en las competencias de los expertos en la materia, especialmente tras la lectura de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento. En general, una "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a esa 65 cantidad del compuesto que da como resultado el efecto deseado. Por ejemplo, en una realización preferida, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento disminuye la actividad de

KRAS en al menos un 5 %, en comparación con la del control, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 %.

La cantidad de compuesto administrado puede depender del sujeto que vaya a tratar, la edad, el estado de salud, el sexo y el peso del sujeto, el tipo de tratamiento concomitante (si lo hubiera), la gravedad de la afección, la naturaleza del efecto deseado, la forma y la frecuencia de tratamiento y la opinión del médico que prescribe el tratamiento. La frecuencia de administración también puede depender de los efectos farmacodinámicos sobre las presiones arteriales de oxígeno. Sin embargo, la dosis más preferida puede ajustarse para el sujeto individual, como entiende y puede determinar un experto en la materia, sin experimentación innecesaria. Esto suele conllevar 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 pericia técnica comprende la determinación de los intervalos ideales de cantidades eficaces de cada componente. En el caso de administración a un ser humano en tratamiento curativo o profiláctico de las afecciones y trastornos identificados en el presente documento, por ejemplo, las dosis habituales de los compuestos de la presente invención pueden ser de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, por ejemplo, aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,08 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg o aproximadamente 0,5 mg/kg y preferentemente, 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, lo que puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 mg/día (0,5 mg/kg x 5 kg) a aproximadamente 5000 mg/día (50 mg/kg x 100kg). Por ejemplo, las dosis de los compuestos pueden ser de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,07 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,09 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 3 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, de aproximadamente 3 mg/día a aproximadamente 100 mg/día o de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 250 mg/día. Dichas dosis pueden administrarse en una sola dosis o pueden dividirse en varias dosis.

Métodos de uso de inhibidores de KRAS G12C

La presente divulgación 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 divulgados en el presente documento. La inhibición de la transducción de señales mediada por RAS se puede evaluar y demostrar mediante una amplia variedad de vías conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen la observación de (a) una reducción de la actividad de GTPasa de RAS, (b) una reducción de la afinidad de unión a GTP o un aumento de la afinidad de unión a GDP, (c) un aumento de la Koff de GTP o una reducción de la Koff de GDP, (d) una reducción de los niveles de moléculas de transducción de señalización posteriormente en la vía de RAS, tal como una reducción de niveles de pMEK, pERK o pAKT, y/o (e) una reducción de la unión del complejo RAS a moléculas de señalización posteriores que incluyen, entre otros, Raf. Se pueden utilizar kits y ensayos comercializados para determinar uno o más de los anteriores.

La divulgación también proporciona métodos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para tratar patologías, incluidas, entre otras, afecciones con participación de mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS (por ejemplo, cáncer).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprende un compuesto como se divulga en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el cáncer está mediado por una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS. En varias realizaciones, el cáncer es cáncer pancreático, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides y cáncer de los conductos biliares.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno en un sujeto que lo necesita, en donde dicho método comprende determinar si el sujeto tiene una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS y si se determina que el sujeto presenta la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS, administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto, tal como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos descritos inhiben el crecimiento celular independiente del anclaje y, por consiguiente, pueden inhibir la metástasis tumoral. Por consiguiente, en otra realización, la divulgación proporciona un método para inhibir la

metástasis tumoral, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento.

También se han identificado mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS en neoplasias malignas hemáticas (por ejemplo, cánceres que afectan a la sangre, la médula ósea y/o los ganglios linfáticos). Por consiguiente, ciertas realizaciones se refieren a la administración de los compuestos divulgados (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesite tratamiento de una neoplasia maligna hemática. Dichas neoplasias malignas incluyen, entre otras, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico de células pequeñas (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 hodgkiniano. En varias 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 Waldenström.

Es posible determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS mediante la evaluación de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína KRAS, HRAS o NRAS, mediante la evaluación de la secuencia de aminoácidos de la proteína KRAS, HRAS o NRAS o mediante la evaluación de las características de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con una supuesta mutación. Se conoce en la técnica la secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humana de tipo natural (por ejemplo, el n.º de referencia NP203524).

Los expertos en la materia conocen métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de KRAS, HRAS o NRAS. Estos métodos incluyen, entre otros, ensayos de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción y reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RFLP), polimorfismo de conformación de cadena sencilla y reacción en cadena de la polimerasa (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación de PCR, ensayos de amplificación de PCR específica para alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de ligadura de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatriz. En algunas realizaciones, se evalúan las mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS en las muestras mediante PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real, se utilizan sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS. Cuando se encuentra presente una mutación, la sonda se une y se detecta fluorescencia. En algunas realizaciones, la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS se identifica con un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen KRAS, HRAS o NRAS. Esta técnica identificará todas las mutaciones posibles en la región secuenciada.

Los expertos en la materia conocen métodos para detectar una mutación en una proteína KRAS, HRAS o NRAS. Estos métodos incluyen, entre otros, la detección de un mutante de KRAS, HRAS o NRAS con un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas e inmunoelectrotransferencia y secuenciación de péptidos directa.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS pueden utilizar diversas muestras. En algunas realizaciones, la muestra se toma de un sujeto con un tumor o cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de tumor/cáncer fresca. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra incluida en parafina y fijada con formol. 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 en ADN o ARN.

La divulgación también se refiere a un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este. 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 corticosuprarrenal 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 los conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma del pedúnculo cerebral, tumor de cerebro, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumores de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello de útero, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LCM), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células en

forma de islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello metastásico de células escamosas con ocultación primaria, carcinoma del tracto de la línea medial, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y de los senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer oral, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de los senos paranasales y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y la uretra, tumor trofoblástico, cánceres infantiles inusuales, cáncer de uretra, sarcoma de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho método hace referencia al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)) o reestenosis.

En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento se enfocan al tratamiento de cánceres pulmonares y comprenden la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que los comprende) a un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células escamosas o carcinoma pulmonar de células grandes. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma pulmonar microcítico. Otros cánceres pulmonares que se pueden tratar con los compuestos descritos incluyen, entre otros, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas no diferenciados.

La divulgación también proporciona métodos para modular la actividad de proteínas KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C poniendo en contacto la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación. La modulación puede ser la inhibición o activación de la actividad de la proteína. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad proteica, poniendo en contacto la proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación en solución. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad proteica de KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C entrando en contacto con una célula, tejido u órgano que expresa la proteína de interés. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad proteica en sujetos que incluyen, entre otros, roedores y mamíferos (por ejemplo, seres humanos) mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación. En algunas realizaciones, el porcentaje de modulación excede el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición excede el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %.

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

Terapia combinada (no cubierta por las reivindicaciones)

La presente divulgación también proporciona métodos para terapias combinadas en las que se utilizan un agente del que se sabe que modula otras vías u otros componentes de la misma vía o incluso se utilizan conjuntos de enzimas dianas con superposición combinados con un compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, dicha terapia incluye, entre otros, la combinación de uno o más compuestos de la

divulgación con agentes quimioterápicos, anticuerpos terapéuticos y radioterapia para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Actualmente, se conocen en la técnica muchos agentes quimioterápicos y se pueden utilizar combinados con los compuestos de la divulgación. En algunas realizaciones, el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de las cinesinas mitóticas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrogénos. Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas, tales como Gleevec® (Imatinib mesilato), Kyprolis® (carfilzomib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib), Venclexta™ (venetoclax) and Adriamycin™, (doxorubicina), así como una gran cantidad de agentes quimioterápicos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (Cytosan™); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa, y uredopa; etiléniminas y metilmelaminas incluidas altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilolomelamina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafazina, clorociclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor del ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK, razoxana; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclortrietilamina; 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 y derivados de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen como acondicionadores quimioterápicos celulares adecuados los agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre los tumores tales como los antiestrógenos como, por ejemplo, tamoxifeno, (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromatasas, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO).

En los casos en los que se desea, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden utilizar de forma combinada con fármacos contra el cáncer usualmente indicados, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigelandamicina, Alpharadin, Alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, agentes antineoplásicos, hierbas antitumorogénicas, apaziquona, Atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, Biricodar, brostalicina, briostatina, sulfoximina de butionina, CBV (quimioterapia), caliculina, agente antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecán, Exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulveno, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortaxel, PAC-1, Pawpaw, pixantrona, inhibidor de proteasoma, rebeccamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar.

La divulgación también se refiere a un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento, combinados con radioterapia para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen en la materia técnicas para administrar radioterapia, y estas técnicas se pueden utilizar en la terapia combinada descrita en el presente documento. Se

puede determinar la administración del compuesto de la divulgación en esta terapia combinada tal como se describe en el presente documento.

La radioterapia se puede administrar a través de uno de varios métodos o una combinación de métodos, lo que incluye, entre otros, terapia de radiación externa, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", como se usa en el presente documento, se refiere a una radioterapia proporcionada mediante un material radiactivo confinado espacialmente introducido en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio con un tejido enfermo de una enfermedad proliferativa. Se pretende que el término incluya, entre otros, 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 su uso como acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido de cualquier solución de radionúclidos, por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radiactivo con una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Asimismo, los radionúclidos se pueden encontrar en forma de gel o de microesferas radiactivas.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden utilizar combinados con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénicos, inhibidores de transducción de señal, agentes antiproliferativos, inhibidores de glucólisis o inhibidores de autofagia.

Los agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteínasa 2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteínasa 9 de matriz) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), se pueden utilizar junto con un compuesto de la divulgación y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. 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, valdecocixib y rofecocixib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteínasa de matriz en los documentos WO 96/33172, WO 96/27583, la publicación de patente europea EP0818442, la publicación de patente europea EP1004578, los documentos WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, la publicación de patente europea 606046, la publicación de patente europea 931 788, los documentos WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO1999007675, la publicación de patente europea EP1786785, la publicación de patente europea n.º EP1181017, la publicación estadounidense n.º US20090012085, la publicación estadounidense US5863 949, la publicación estadounidense US5861 510 y la publicación de patente europea EP0780386. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos una actividad inhibidora de MMP-1 escasa o nula. Son más preferidos aquellos que inhiben de forma selectiva MMP-2 y/o AMP-9 respecto a otras metaloproteínas de 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). AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830 son algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la divulgación.

Los presentes compuestos pueden usarse también en terapias simultáneas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestima, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfatode citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftitox, desloreline, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorrubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitiina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fludarabina fosfato, formestano, fotemustin, nitrato de galiu, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa de feto humano, ácido ibandronico, idarrubicina, (imi)quimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecan, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con emparejamiento incorrecto, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína novedosa estimuladora de la eritropoyesis, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico acid, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosan polisulfato de sodio, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal de conejo dirigido contra timocitos, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburiembodiment, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramin, tasonermin, tazaroteno, tegafur, temporofina, temozolomida, teniposida, tetrachlorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotopina alfa, topotecan, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelia, factor alfa de necrosis tumoral, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de

vejiga, vacuna de 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 estimulador de colonias de granulocitos macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb contra cáncer (Japón Pharmaceutical Development), HER-2 y MAb contra Fc (Medarex), MAb 105AD7 idiopático (CRC Technology), MAb CEA idiopático (Trilex), MAb 131 LYM-1-yodo (Techniclone), MAb contra mucina epitelial polimórfica conjugado con itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, thrombopoyetina, estaño etil etiopurpurina, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (New York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisados de melanoma (New York Medical College), lisados víricos de células de melanoma (Royal Newcastle Hospital), o valsopodar.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar con inhibidores de VEGFR. Es posible utilizar en una terapia combinada otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente: 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.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero entre otros composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de estos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima) y así promueven la muerte celular o la interrupción del crecimiento celular.

Los agentes antiangiogénicos ilustrativos incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes de inhibición de KDR (receptor del 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 de VEGF solubles o una región de unión a ligando de este) tales como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes receptores anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos), agentes de inhibición de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos) tales 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 estos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes de inhibición de cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente a factores de crecimiento e inhiben su actividad, tales como antagonistas de factores de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti et al., publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente de los Estados Unidos n.º 6,413,932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, regiones de unión a antígeno o anticuerpos que se unen de forma específica, o antagonistas de receptor TWEAK solubles; véase Wiley, patente de los Estados Unidos n.º 6,727,225), dominio de desintegración de ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow et al., publicación estadounidense n.º 2002/0042368), receptor anti-eph que se une de forma específica y/o anticuerpos antiefrina o regiones de unión a antígeno (patentes de los Estados Unidos n.º 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 y miembros de la familia de patentes de estas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen de forma específica o regiones de unión a antígeno), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen de forma específica a ligandos de PDGF-BB y agentes de inhibición de cinasa PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos).

Los agentes antitumorales/antiangiogénicos adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE. UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, EPO 770622); pegaptanib octasódico (Gilead Sciences, EE. UU.); Alfostatina (BioActa, R. U.); M-PGA (Celgene, EE. UU., documento US 5712291); ilomastat (Arriva, EE. UU., documento US 5892112); emaxanib (Pfizer, EE. UU., documento US 5792783); vatalanib (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE. UU.); TLC ELL-12 (Elan, Irlanda); acetato de anecortave (Alcon, EE. UU.); Mab alfa-D148 (Amgen, EE. UU.); CEP-7055 (Cephalon, EE. UU.); Mabanti-Vn (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico (ConjuChem, Canadá); Angiocidina (InKine Pharmaceutical, EE. UU.); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879 (Pfizer, EE. UU.); CGP-79787

(Novartis, Suiza, documento EP 970070); ARGENT technology (Ariad, EE. UU.); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, EE. UU.); fibrinógeno-fragmento E (BioActa, UK); inhibidor de la angiogénesis (Trigen, Reino Unido); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, EE. UU.); SC-236 (Pfizer, EE. UU.); ABT-567 (Abbott, EE. UU.); Metastatina (EntreMed, EE. UU.); inhibidor de la angiogénesis (Tripep, Suecia); maspina (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol (Oncology Sciences Corporation, EE. UU.); ER-68203-00 (IVAX, EE. UU.); Benefina (Lane Labs, EE. UU.); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor 4 de plaquetas (RepliGen, EE. UU., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Borean, Dinamarca); bevacizumab (pINN) (Genentech, EE. UU.); inhibidores de la angiogénesis (SUGEN, EE. UU.); XL 784 (Exelixis, EE. UU.); XL 647 (Exelixis, EE. UU.); MAb, alfa5beta3 integrina, segunda generación (Applied Molecular Evolution, EE. UU. y MedImmune, EE. UU.); terapia génica, retinopatía (Oxford BioMedica, R. U.); enzastaurina clorhidrato (USAN) (Lilly, EE. UU.); CEP 7055 (Cephalon, EE. UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF (Regeneron, EE. UU.); rBPI 21 y antiandrógeno derivado de BPI (XOMA, EE. UU.); PI 88 (Progen, Australia); cilengitida (pINN) (Merck KGaA, Alemania; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE. UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062 (Ajinomoto, Japón); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292 (Telios, EE. UU.); Endostatina (Boston Childrens Hospital, EE. UU.); ATN 161 (Attenuon, EE. UU.); ANGIOSTATINA (Boston Childrens Hospital, EE. UU.); 2-metoxiestradiol (Boston Childrens Hospital, EE. UU.); ZD 6474 (AstraZeneca, Reino Unido); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Reino Unido); PPI 2458 (Praecis, EE. UU.); AZD 9935 (AstraZeneca, Reino Unido); AZD 2171, (AstraZeneca, Reino Unido); vatalanib (pINN) (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la vía de factor tisular (EntreMed, EE. UU.); pegaptanib (Pinn) (Gilead Sciences, EE. UU.); xantorizol (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna, a base de genes, VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation, EE. UU.); SPV5,2 (Supratek, Canadá); SDX 103 (University of California at San Diego, EE. UU.); PX 478 (ProIX, EE. UU.); METASTATINA (EntreMed, EE. UU.); troponina I (Harvard University, EE. UU.); SU 6668 (SUGEN, EE. UU.); OXI 4503 (OXIGENE, EE. UU.); o-guanidinas (Dimensional Pharmaceuticals, EE. UU.); motuporamina C (British Columbia University, Canadá); CDP 791 (Celltech Group, R. U.); atiprimod (pINN) (GlaxoSmithKline, Reino Unido); E 7820 (Eisai, Japón); CYC 381 (Harvard University, EE. UU.); AE 941 (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis (EntreMed, EE. UU.); inhibidor de activador de plasminógeno de urocina (Dendreon, EE. UU.); oglufanida (pINN) (Melmotte, EE. UU.); inhibidores de HIF-1alfa (Xenova, R. U.); CEP 5214 (Cephalon, EE. UU.); BAY RES 2622 (Bayer, Alemania); Angiocidin (InKine, EE. UU.); A6 (Angstrom, EE. UU.); KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286 (GlaxoSmithKline, Reino Unido); EHT 0101 (ExonHit, Francia); CP 868596 (Pfizer, EE. UU.); CP 564959 (OSI, EE. UU.); CP 547632 (Pfizer, EE. UU.); 786034 (GlaxoSmithKline, R. U.); KRN 633 (Kirin Brewery, Japón); sistema de suministro de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE. UU.); anginex (Maastricht University, Países Bajos y Minnesota University, EE. UU.); ABT 510 (Abbott, EE. UU.); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, EE. UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (National Institute on Aging, EE. UU.); SU 11248 (Pfizer, EE. UU. y SUGEN EE. UU.); ABT 518 (Abbott, EE. UU.); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Boston Childrens Hospital, EE. UU. y EntreMed, EE. UU.); MAb, KDR (ImClone Systems, EE. UU.); MAb, alfa5 beta1 (Protein Design, EE. UU.); inhibidor de KDR cinasa (Celltech Group, R. U. y Johnson & Johnson, EE. UU.); GFB 116 (South Florida University, EE. UU. y Yale University, EE. UU.); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4 (Arizona State University, EE. UU.); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Harvard University, EE. UU., Takeda, Japón y TAP, EE. UU.); AG 13925 (Agouron, EE. UU.); Tetratiomolibdato (University of Michigan, EE. UU.); GCS 100 (Wayne State University, EE. UU.); CV 247 (Ivy Medical, Reino Unido); CKD 732 (Chong Kun Dang, Corea del Sur); MAb, factor de crecimiento endotelial vascular (Xenova, Reino Unido); irsogladina (INN) (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Willex, Alemania); escualamina (pINN) (Genaera, EE. UU.); RPI 4610 (Sirna, EE. UU.); tratamiento para el cáncer (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Emory University, EE. UU.); ZK CDK (Schering AG, Alemania); ZK Angio (Schering AG, Alemania); ZK 229561 (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300 (XOMA, EE. UU.); VGA 1102 (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF (Pharmacopeia, EE. UU.); antagonistas de VE-cadherina-2 (ImClone Systems, EE. UU.); Vasostatina, (National Institutes of Health, EE. UU.); vacuna, Flk-1 (ImClone Systems, EE. UU.); TZ 93 (Tsumura, Japón); TumStatín (Beth Israel Hospital, EE. UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular) (Merck & Co, EE. UU.); ligandos de Tie-2 (Regeneron, EE. UU.); e inhibidor de trombospondina 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE. UU.).

Los inhibidores de la autofagia incluyen, entre otros, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, ribósido de 5-amino-4- imidazol carboxamida (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las fosfatasas proteicas de tipo 2A o de tipo 1, análogos de AMPc y fármacos que elevan los niveles de AMPc, tales como adenosina, LY204002, ribósido de N6-mercaptopurina y vinblastina. Además, es posible utilizar ARNip o antisentido que inhibe la expresión de proteínas que incluyen, pero sin limitación, ATG5 (las que están involucradas en la autofagia).

Los agentes o compuestos farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoetina alfa; darbepoetina alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; aneastim; AMG 102; AMG 176; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951 y AMG 706 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En ciertas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento se administra junto con un agente quimioterápico. Los agentes quimioterápicos adecuados pueden incluir productos naturales tales como alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomomicina (actinomomicina D), daunorrubicina, doxorubicina e idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa que metaboliza de manera sistémica 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 de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, malfalán 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), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos, y estreptoocina), trazenos-dacarbazina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de 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 aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano y letrozol), y complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo, tricotostatina, butirato de sodio, apicidano, ácido suberoilanhidrahidróico, vorinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215 y panobinostat), inhibidores de mTor (por ejemplo, temsirolimús, everolimús, ridaforolimús y sirolimús), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión al ADN (por ejemplo, Zalypsis), inhibidor de PI3K delta (por ejemplo, GS-1101 y TGR-1202), inhibidor de PI3K delta y gamma (por ejemplo, CAL-130), inhibidor de múltiples cinasas (por ejemplo, TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo, estrógeno) y agonistas de hormonas tales como agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) (por ejemplo, goserelina, leuprolida y triptorelina), anticuerpo neutralizante de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, anti-IL-6 (por ejemplo, CNTO328), inhibidores de telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de cinasa aurora (por ejemplo, MLN8237), anticuerpos monoclonales de la 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), inhibidor 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 diridigo a ER/UPR (por ejemplo, MKC-3946), inhibidor de cFMS (por ejemplo, ARRY-382), inhibidor de JAK1/2 (por ejemplo, CYT387), inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib y veliparib (ABT-888)), antagonista de BCL-2. Otros agentes quimioterápicos pueden incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina, sorafenib, o cualquier análogo o variante derivado de los anteriores.

Los compuestos de la presente invención también se puede usar junto con radioterapia, terapia hormonal, cirugía e inmunoterapia, siendo dichas terapias bien conocidas por el experto en la materia.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento se administra junto con un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, entre otros, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clorcortolona, clóprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluzacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, flucinolona acetona, flucinonida, flucortin-butilo, flucortolona, fluorometolona, fluperolone acetato, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasone, parametasona, prednicarboato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona y sales y/o derivados de estos. En una modalidad particular, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes farmacéuticamente activos adicionales para el tratamiento de las náuseas. Los ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar las náuseas incluyen: dronabinol; granisetron; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse combinados con un compuesto farmacéuticamente activo adicional que altera o inhibe las rutas de señalización RAS-RAF-ERK o PI3K-AKT-TOR. En otras combinaciones de este tipo, el compuesto farmacéuticamente activo adicional es un antagonista de PD-1 y PD-L1. También se pueden utilizar las composiciones farmacéuticas de la divulgación en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre inhibidores de EGFR, inhibidores de MEK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores de TOR, inhibidores de Mcl-1, inhibidores de BCL-2, inhibidores de SHP2, inhibidores del proteasoma e inmunoterapias, lo que incluye anticuerpos monoclonales, imidas inmunomoduladoras (IMiD) agentes anti-PD-1, anti-PDL-1, anti-CTLA4, anti-LAG1 y anti-OX40, agonistas de G1TR, Linfocitos T-CAR y BiTE.

Los inhibidores de EGFR incluyen, entre otros, moléculas pequeñas antagonistas, inhibidores de anticuerpos o nucleótidos antisentido específicos o ARNip. Los anticuerpos inhibidores de EGFR útiles incluyen cetuximab (Erbix), panitumumab (Vectibix), zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab. Las moléculas pequeñas antagonistas de EGFR incluyen gefitinib, erlotinib (Tarceva) y más recientemente, lapatinib (TykerB). Véanse, 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.

Los ejemplos no limitantes de moléculas pequeñas inhibidoras de EGFR incluyen cualesquiera de los inhibidores de EGFR descritos en las siguientes publicaciones de patente y todas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos inhibidores de EGFR: solicitud de patente europea EP 520722 publicada el 30 de diciembre de 1992; solicitud de patente europea EP 566226 publicada el 20 de octubre de 1993; publicación internacional PCT WO 96/33980 publicada el 31 de octubre de 1996; patente de los Estados Unidos n.º 5 747 498 concedida el 5 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 96/30347 publicada el 3 de octubre de 1996; solicitud de patente europea EP 787772 publicada el 6 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/30034 publicada el 21 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/30044 publicada el 21 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/38994 publicada el 23 de octubre de 1997; publicación internacional PCT WO 97/49688 publicada el 31 de diciembre de 1997; solicitud de patente europea EP 837063 publicada el 22 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/02434 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/38983 publicada el 23 de octubre de 1997; publicación internacional PCT WO 95/19774 publicada el 27 de julio de 1995; publicación internacional PCT WO 95/19970 publicada el 27 de julio de 1995; publicación internacional PCT WO 97/13771 publicada el 17 de abril de 1997; publicación internacional PCT WO 98/02437 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 98/02438 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/32881 publicada el 12 de setiembre de 1997; solicitud alemana DE 19629652 publicada el 29 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 98/33798 publicada el 6 de agosto de 1998; publicación internacional PCT WO 97/32880 publicada el 12 de setiembre de 1997; publicación internacional PCT WO 97/32880 publicada el 12 de setiembre de 1997; solicitud de patente europea EP 682027 publicada el 15 de noviembre de 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 de 1997; publicación internacional PCT WO 98/07726 publicada el 26 de febrero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/34895 publicada el 25 de setiembre de 1997; publicación internacional PCT WO 96/31510' publicada el 10 de octubre de 1996; publicación internacional PCT WO 98/14449 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/14450 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/14451 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 95/09847 publicada el 13 de abril de 1995; publicación internacional PCT WO 97/19065 publicada el 29 de mayo de 1997; publicación internacional PCT WO 98/17662 publicada el 30 de abril de 1998; patente de los Estados Unidos n.º 5 789 427 concedida el 4 de agosto de 1998; patente de los Estados Unidos n.º 5 650 415 concedida el 22 de julio de 1997; patente de los Estados Unidos n.º 5 656 643 concedida el 12 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 99/35146 publicada el 15 de julio de 1999; publicación internacional PCT WO 99/35132 publicada el 15 de julio de 1999; publicación internacional PCT WO 99/07701 publicada el 18 de febrero de 1999 y publicación internacional PCT WO 92/20642 publicada el 26 de noviembre de 1992. Los ejemplos no limitantes adicionales de moléculas pequeñas inhibidoras de EGFR incluyen cualesquiera de los inhibidores de EGFR descritos en Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

Los inhibidores de EGFR basados en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo dirigido contra EGFR que puede bloquear de forma parcial o total la activación de EGFR por su ligando natural. Los ejemplos no limitantes 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. 15:59(8):1935-40; y Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Por lo tanto, el inhibidor de EGFR puede ser un anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 1999 anteriormente citado) o Mab C225 (n.º de referencia ATCC HB-8508) o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo con especificidad de unión de estos.

Los inhibidores de MEK incluyen, entre otros, tremetinib (Mekinist®), CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 y PD-325901.

Los inhibidores de PI3K incluyen, entre otros, 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 conocida como GDC 0941 y descrita en las publicaciones PCT n.º 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 la publicación PCT n.º WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (descrita en la publicación PCT n.º WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona disponible de Axon Medchem), clorhidrato PI 103 (clorhidrato de 3-[4-(4-morfolinil)pirido-[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol disponible de Axon Medchem), PIK 75 (clorhidrato de N-[(1E)-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metileno]-N,2-dimetil-5-nitrobenzenosulfonohidrazida disponible de Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)nicotinamida disponible de Axon Medchem), bismesilato de GDC-0941 (bismesilato de

2-(1*H*-indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-*d*]pirimidina disponible de Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-fluoro-2-hidroxifenil)furan-2-il]met-(*Z*)-ilideno]tiazolidina-2,4-diona disponible de Axon Medchem) y TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4*H*-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-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.

Los inhibidores de AKT incluyen, entre otros, Akt-1-1 (inhibe Akt1) (Barnett *et al.* (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (inhibe Ak1 y 2) (Barnett *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 derivados de este (por ejemplo, patente de los Estados Unidos n.º 6 656 963; Sarkar y Li (2004) *J Nutr.* 134(Supl. 12), 3493S-3498S); perifosina (por ejemplo, interfiere con la localización de Akt en la membrana; Dasmahapatra *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); análogos del éter de fosfatidilinositol (por ejemplo, Gills y Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97); y triciribina (identificador TCN o API-2 o NCI: NSC 154020; Yang *et al.* (2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9).

Los inhibidores de TOR incluyen, entre otros, AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 que compiten con ATP, lo que incluye PI-103, PP242, PP30 y Torin 1. Otros inhibidores de TOR incluyen potenciador FKBP12, rapamicinas y derivados de estos, incluidos: CCI-779 (temsirolimus), RAD001 (Everolimus; documento WO 9409010) y AP23573; análogos de rapamicina, 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 llamada CC1779), 40-epi-(tetrazolit)rapamicina (también llamada ABT578), 32-desoxorapamicina, 16-pentiniloxi-32(*S*)-dihidrorrapamicina y otros derivados descritos en el documento WO 05005434; derivados descritos en la patente de los Estados Unidos n.º 5 258 389, el documento WO 94/090101, el documento WO 92/05179, la patente de los Estados Unidos n.º 5 118 677, la patente de los Estados Unidos n.º 5 118 678, la patente de los Estados Unidos n.º 5 100 883, la patente de los Estados Unidos n.º 5 151 413, la patente de los Estados Unidos n.º 5 120 842, los 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 la patente de los Estados Unidos n.º 5 256 790; derivados de rapamicina que contienen fósforo (por ejemplo, documento WO 05016252); derivados de 4*H*-1-benzopirán-4-ona (por ejemplo, solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 60/528 340).

Los inhibidores de MCL-1 incluyen, entre otros, AMG-176, MIK665 y S63845. La proteína de leucemia-1 de células mieloides (MCL-1) es uno de los miembros antiapoptóticos clave de la familia de proteínas del linfoma-2 de linfocitos B (BCL-2). La expresión en exceso de MCL-1 se ha relacionado estrechamente con la progresión tumoral así como con la resistencia no solo a las quimioterapias tradicionales sino también con las terapias dirigidas que incluyen inhibidores de BCL-2 tales como ABT-263.

Los inhibidores de SHP incluyen, entre otros, SHP099.

Los inhibidores del proteasoma incluyen, entre otros, Kyprolis®(carfilzomib), Velcade®(bortezomib) y oprozomib.

Las inmunoterapias incluyen, entre otras, agentes anti-PD-1, agentes anti-PDL-1, agentes anti-CTLA-4, agentes anti-LAG1 y agentes anti-OX40.

Los anticuerpos monoclonales incluyen, entre otros, Darzalex® (daratumumab), Herceptin® (trastuzumab), Avastin® (bevacizumab), Rituxan® (rituximab), Lucentis® (ranibizumab) y Eylea® (aflibercept).

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

Se describen anticuerpos anti-PD-1 ejemplares y sus métodos de uso 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 n.º PCT/JP2006/309606 (publicación n.º WO 2006/121168 A1) e incluyen: pembrolizumab (Keytruda®), nivolumab (Opdivo®), 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), AMG 404, 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 inmunoterapias también incluyen linfocitos T modificados por ingeniería genética (por ejemplo, células CAR-T) y anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, BiTE).

Los antagonistas de G1TR incluyen, entre otros, proteínas de fusión de G1TR y anticuerpos dirigidos contra G1TR (por ejemplo, anticuerpos dirigidos contra G1TR bivalentes), tales como una proteína de fusión G1TR descrita en la

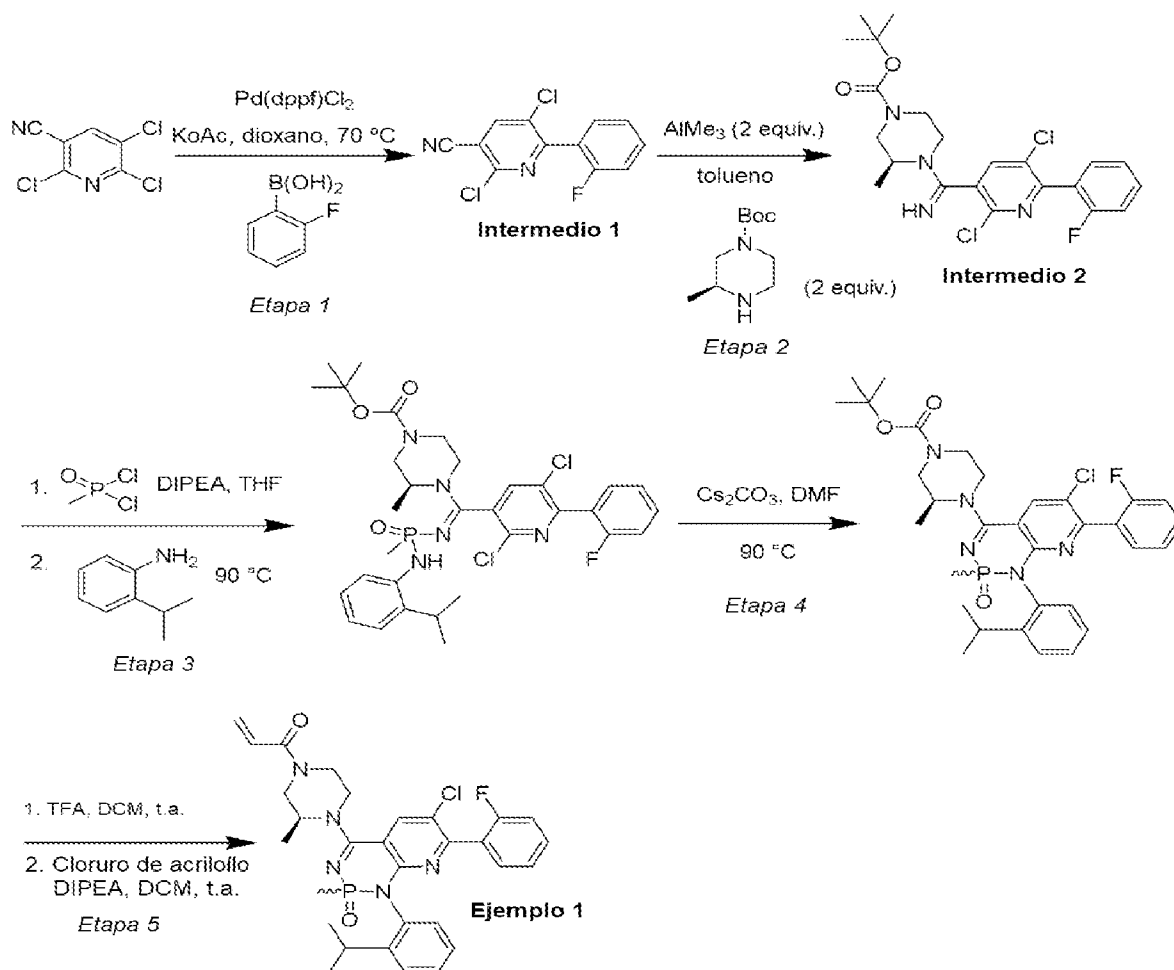
patente de los Estados Unidos n.º 6 111 090box.c, la patente europea n.º: 090505B1, la patente de los Estados Unidos n.º 8 586 023, las publicaciones PCT n.º: WO 2010/003118 y 2011/090754 o un anticuerpo dirigido contra GTR descrito, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos n.º 7 025 962, la patente europea n.º: 1947183B1, la patente de los Estados Unidos n.º 7 812 135, la patente de los Estados Unidos n.º 8 388 967, la patente de los Estados Unidos n.º 8 591 886, la patente europea n.º: EP 1866339, la publicación PCT n.º: WO 2011/028683, la publicación PCT n.º: WO 2013/039954, la publicación PCT n.º: WO2005/007190, la publicación PCT n.º: WO 2007/133822, la publicación PCT n.º: WO2005/055808, la publicación PCT n.º: WO 99/40196, la publicación PCT n.º: WO 2001/03720, la publicación PCT n.º: WO99/20758, la publicación PCT n.º: WO2006/083289, la publicación PCT n.º: WO 2005/115451, la patente de los Estados Unidos n.º 7 618 632 y la publicación PCT n.º: WO 2011/051726.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar junto con los agentes divulgados en el presente documento o con otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el uno o más compuestos de la divulgación se administrarán simultáneamente con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapias combinadas, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente de forma simultánea o por separado. La administración combinada puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración simultánea en formas farmacéuticas separadas y administración por separado. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma farmacéutica y administrarse simultáneamente. Como alternativa, pueden administrarse simultáneamente un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. Como otra alternativa, un compuesto de la presente divulgación se puede administrar seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración separada, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con unos minutos de diferencia, con unas horas de diferencia o con unos días de diferencia.

Debido a que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de las enfermedades/afecciones con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que se pueden administrar de forma separada, la invención se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas independientes; un compuesto de la presente invención, y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas tal como un frasco dividido o un envase de aluminio con divisiones. Los ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringuillas, cajas y bolsas. En algunas realizaciones, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes individuales. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes individuales se administran preferentemente en distintas formas farmacéuticas (por ejemplo, oral y parenteral) se administran en intervalos de administración diferentes, o cuando el profesional sanitario a cargo del tratamiento desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

EJEMPLOS

Método 1



5

Etapa 1: 2,5-Dicloro-6-(2-fluorofenil)nicotinonitrilo (Intermedio 1): Se burbujeó con argón una suspensión de 2,5,6-tricloronicotinonitrilo (Wuxi, 10,0 g, 48,2 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (7,42 g, 53,0 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con DCM (0,394 g, 0,482 mmol), acetato de potasio (14,2 g, 145 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) durante 5 min y después se colocó en un baño de arena precalentado a 70°C . Después de 30 min, el análisis por LC-MS indicó que el material de partida se había consumido prácticamente por completo y se había formado producto. Después, la reacción se repartió entre EtOAc (300 ml) y NaHCO_3 al 5 % (150 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl saturado (50 ml), se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g) eluyendo los productos con un gradiente de MTBE al 0-15 %/heptano para dar 2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)nicotinonitrilo (**Intermedio 1**, 6,7 g, 25,09 mmol, rendimiento del 52,0 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (1 H, s), 7,44-7,56 (2 H, m), 7,30 (1 H, t, $J = 14,90$ Hz), 7,19 (1 H, t, $J = 18,20$ Hz). m/z (ESI, ion positivo): 267,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

15

20

25

30

Etapa 2: 4-((2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(imino)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (Intermedio 2): A una solución en agitación de 2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)nicotinonitrilo (**Intermedio 1**, 1,00 g, 3,74 mmol) y (S)-4-Boc-2-metilpiperazina (1,65 g, 8,24 mmol) en tolueno (10 ml) a 20°C en atmósfera de argón se le añadió solución de trimetilaluminio (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, 2,0 M en tolueno, 4,12 ml, 8,24 mmol) a una velocidad que no superara temperatura interna de 30°C . Después de 15 min, se calentó la reacción a 115°C durante 2 h. El análisis por LC-MS de la mezcla de reacción sugirió una conversión del 80 %. La reacción se enfrió a t.a. y después se añadió gota a gota a una suspensión de gel de sílice (10 g) en EtOAc (40 ml). Una vez que se había completado la inactivación, la suspensión se agitó durante 20 min a 20°C con burbujeo simultáneo de argón. Después, los disolventes se eliminaron a presión reducida, después se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 80 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 % para dar 4-((2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(imino)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (**Intermedio 2**, 0,83 g, 1,78 mmol, rendimiento del 47,4 %) en forma de una espuma de color naranja. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (1 H, s), 7,45-

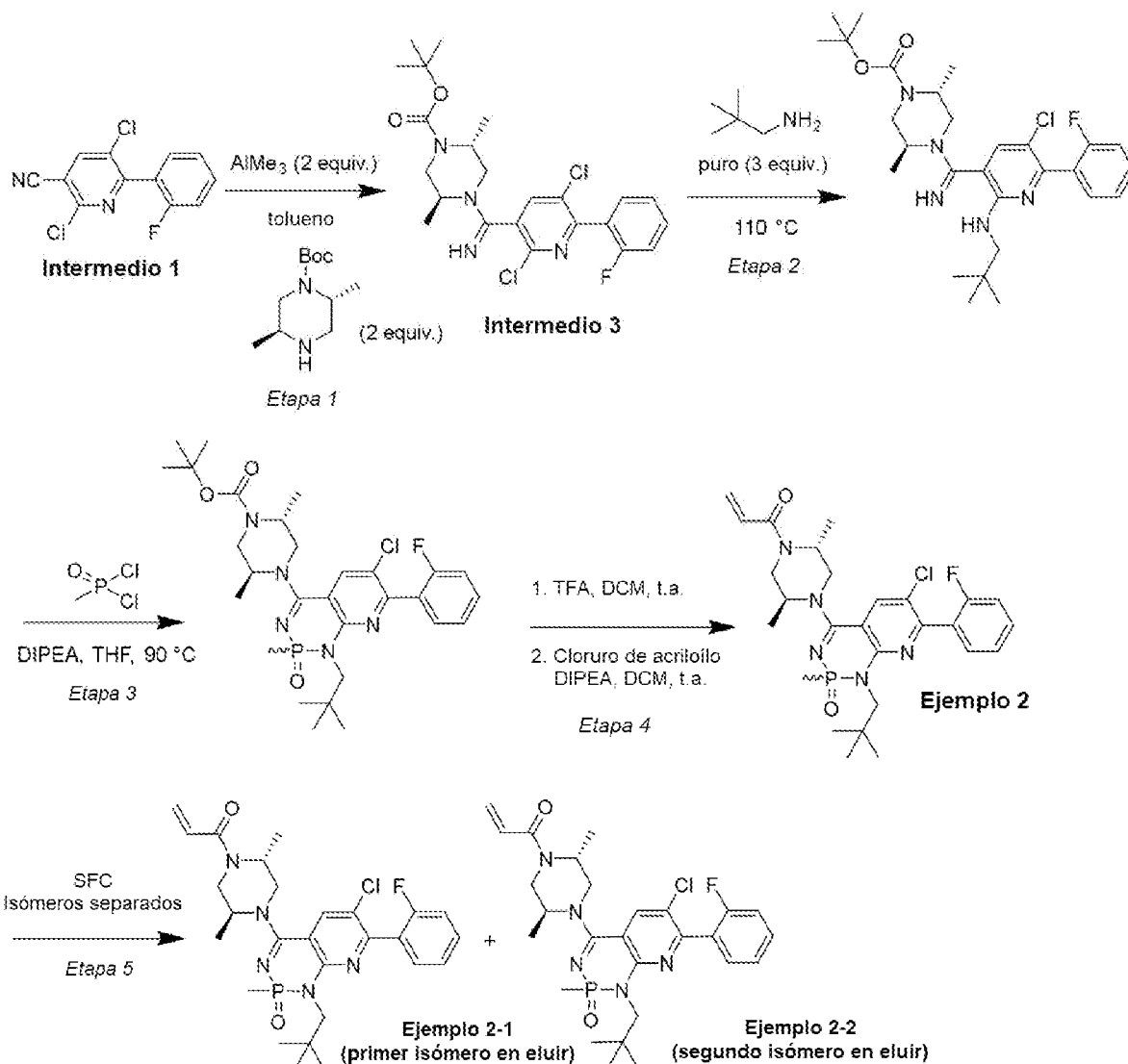
7,52 (2 H, m), 7,27-7,31 (1 H, m), 7,14-7,22 (1 H, m), 3,80-4,25 (3 H, m), 2,75-3,50 (4 H, m), 1,48 (9 H, s), 1,27 (3 H, d, $J = 7,05$ Hz). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -112,76 (1 F, s). m/z (ESI, ion positivo): 467,1 (M+H) $^+$.

Etapa 3: **(3S)-4-((Z)-(2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(((2-isopropilfenil)amino)(metil)fosforil)imino)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:** A una solución de dicloruro de metilfosfonoilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, 0,12 g, 0,94 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de (S)-4-((2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(imino)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 2**, 0,40 g, 0,85 mmol) en THF (1 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y se añadieron 2-isopropilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, 0,12 ml, 0,94 mmol) y DIPEA (0,11 g, 0,85 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 90 °C durante 12 h, se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 %/EtOH (3:1) en heptano para dar (3S)-4-((Z)-(2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(((2-isopropilfenil)amino)(metil)fosforil)imino)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,07 g, 0,11 mmol, rendimiento del 12,3 %). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -112,35 (s, 1F). m/z (ESI, ion positivo): 662,3 (M+H) $^+$.

Etapa 4: **(3S)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1H-pirido[2,3-d][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:** Se calentó una mezcla de (3S)-4-((Z)-(2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(((2-isopropilfenil)amino)(metil)fosforil)imino)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,034 g, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (0,084 g, 0,25 mmol) en DMF (0,5 ml) a 90 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar (3S)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1H-pirido[2,3-d][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (0,02 g, 0,04 mmol, rendimiento del 78,0 %) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. m/z (ESI, ion positivo): 626,3 (M+H) $^+$.

Etapa 5: **1-((3S)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1H-pirido[2,3-d][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**3376047 Ejemplo 1**):** Se añadió TFA (0,06 ml, 0,79 mmol) a una solución de (3S)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1H-pirido[2,3-d][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,03 g, 0,04 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (1 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con DIPEA (0,02 ml, 0,08 mmol) seguido de cloruro de acrilóilo (0,07 ml, 0,08 mmol). La reacción se calentó hasta t.a. y se agitó durante 10 min. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó con ISCO usando EtOAc al 0-60 %/EtOH (3:1) en heptano para dar 1-((3S)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1H-pirido[2,3-d][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 1**, 0,01 g, 0,02 mmol, rendimiento del 51,8 %) en forma de una mezcla de 2 isómeros. ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -112,70 (s, 1F). m/z (ESI, ion positivo): 580,3 (M+H) $^+$.

Método 2



- 5 **Etapa 1: ((2*R*,5*S*)-4-((2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(imino)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 3):** Se introdujeron en matraz de 3 bocas de 1 l equipado con un agitador superior, un par termoelectrico y una entrada de nitrógeno 2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)nicotinonitrilo (**Intermedio 1**, 30 g, 112 mmol), (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (48,1 g, 225 mmol) y tolueno (210 ml). El matraz se desgasificó y se purgó con nitrógeno, después se añadió trimetilaluminio (Sigma-Aldrich, 2 M en tolueno, 112 ml, 225 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 30°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se calentó hasta 110°C durante 1,5 h. Tras enfriar hasta t.a., la solución de reacción se transfirió a un embudo de adición a través de una cánula y después se añadió lentamente a una suspensión de acetato de etilo (500 ml) y gel de sílice (300 g) manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C . La suspensión se agitó durante una noche y después se trató con 2-propanol (150 ml), se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a sequedad y se volvió a disolver en DCM, lo que dio como resultado la formación de una pasta espesa pegajosa. Se añadió Celite a la mezcla y se filtró a través de una placa fritada media enjuagando con DCM y concentrando hasta un volumen mínimo. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice de 340 g usando un gradiente de EtOAc al 0-100 %/heptano, para dar ((2*R*,5*S*)-4-((2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(imino)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 3**, 27,7 g, 57,6 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,73-9,01 (m, 1 H), 8,24-8,52 (m, 1 H), 7,51-7,66 (m, 2 H), 7,41 (t a, $J = 7,57$ Hz, 2 H), 4,30-4,86 (m, 1 H), 4,09-4,26 (m, 1 H), 3,28-3,87 (m, 3 H), 2,91-3,28 (m, 1 H), 1,42 (s a, 9 H), 1,12-1,32 (m, 6 H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -113,66 (s, 1 F). m/z (ESI, iones positivos): 481,2 (M+H) $^+$.
- 10
- 15
- 20
- 25 **Etapa 2: ((2*R*,5*S*)-4-((5-cloro-6-(2-fluorofenil)-2-(neopentilamino)piridin-3-il)(imino)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:** Se calentó una mezcla de ((2*R*,5*S*)-4-((2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-

il)(imino)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 3**, 1,30 g, 2,70 mmol) y neopentilamina (1,27 ml, 10,80 mmol) a 110 °C durante 3 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando MeOH al 0-5 % en DCM para dar (2*R*,5*S*)-4-((5-cloro-6-(2-fluorofenil)-2-(neopentilamino)piridin-3-il)(imino)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,10 g, 2,07 mmol, rendimiento del 77,0 %). *m/z* (ESI, iones positivos): 532,3 (M+H)⁺.

Etapas 3: (2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-1-neopentil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se añadió una solución de dicloruro metilfosfónico (0,37 ml, 2,78 mmol) en THF (5 ml) a una mezcla de (2*R*,5*S*)-4-((5-cloro-6-(2-fluorofenil)-2-(neopentilamino)piridin-3-il)(imino)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,37 g, 0,70 mmol) y DIPEA (0,60 ml, 3,48 mmol). La solución resultante se calentó hasta 90 °C durante 12 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar (2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-1-neopentil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (0,34 g, 0,57 mmol, rendimiento del 83,0 %). *m/z* (ESI, iones positivos): 592,3 (M+H)⁺. Este material se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

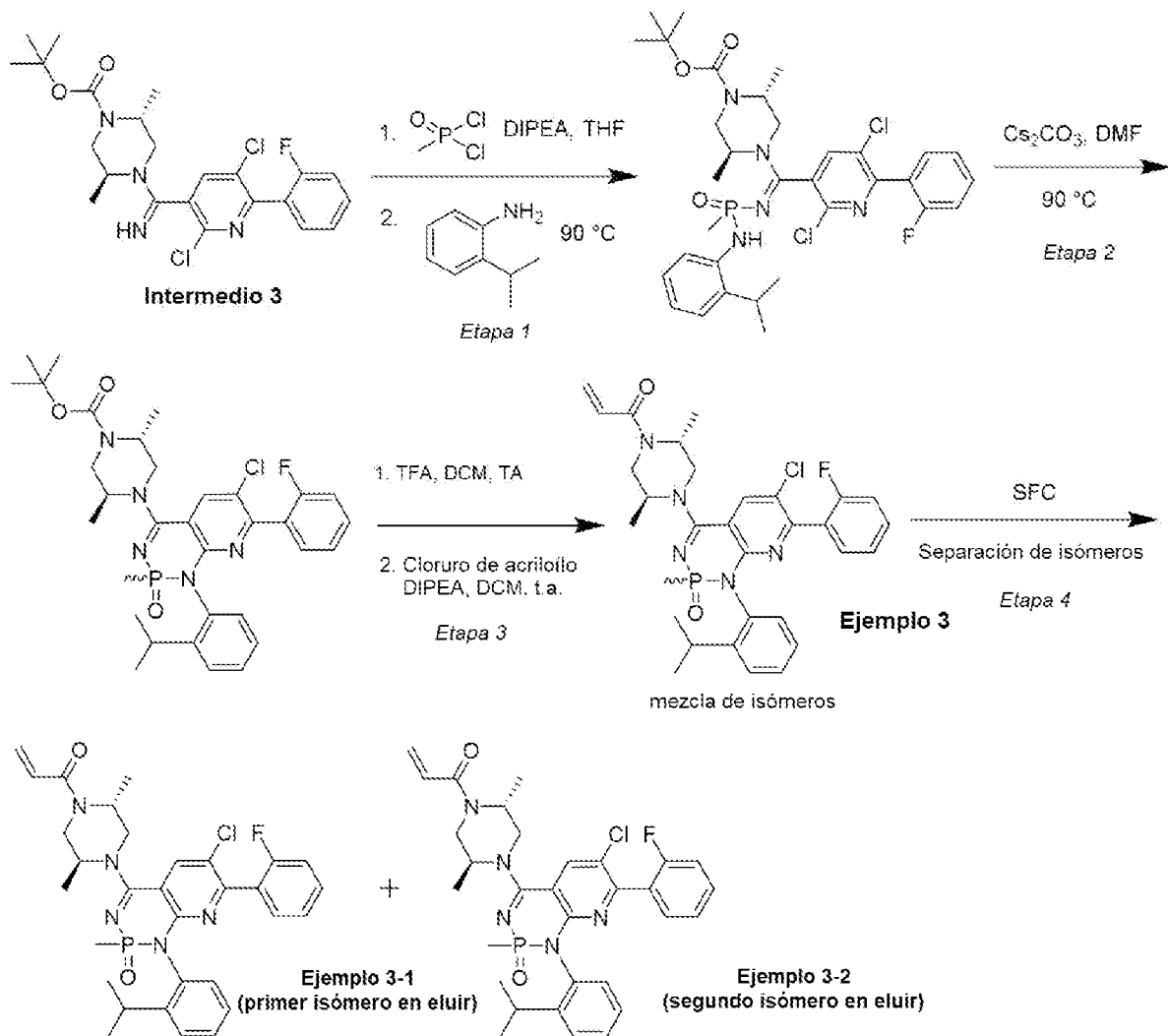
Etapas 4: 1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-1-neopentil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 2): Se añadió TFA (0,85 ml, 11,5 mmol) a una solución de (2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-1-neopentil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,34 g, 0,57 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (4 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con DIPEA (0,30 ml, 1,72 mmol) seguido de cloruro de acrililoilo (0,05 ml, 0,057 mmol). La reacción se calentó hasta t.a. y se agitó durante 10 min. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (2X) y las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-50 %/EtOH (3:1) en heptano para dar 1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-1-neopentil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 2**, 0,26 g, 0,24 mmol, rendimiento del 41,5 %) como una mezcla de 2 estereoisómeros. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96-8,19 (m, 1 H), 7,48-7,61 (m, 2 H), 7,34-7,41 (m, 2 H), 6,76 (ddd, *J* = 6,63, 10,31, 16,64 Hz, 1 H), 6,15 (d a, *J* = 16,79 Hz, 1 H), 5,69-5,75 (m, 1 H), 4,25-4,80 (m, 2 H), 3,97-4,15 (m, 1 H), 3,79-3,95 (m, 1 H), 3,76 (s a, 1 H), 3,40-3,70 (m, 2 H), 3,17-3,25 (m, 1 H), 1,19-1,29 (m, 6 H), 0,96-1,16 (m, 3 H), 0,83-0,86 (m, 9 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -113,42 (s, 1 F). ³¹P RMN (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 25,55 (s, 1 P). *m/z* (ESI, iones positivos): 546,2 (M+H)⁺.

Etapas 5: 1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-1-neopentil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona primer isómero en eluir (Ejemplo 2-1) y segundo isómero en eluir (Ejemplo 2-2): Se purificó una mezcla de isómeros, Ejemplo 2 (260 mg) mediante SFC preparativa usando una columna OX-H de 21 x 250 mm, 5 μm, una fase móvil de metanol al 50 %/CO₂, 7 ml/min para generar 46 mg del pico 1 con una pureza del 99,0 % y un D.E. > 99,0 %, 168 mg del pico 2 con una pureza del 99,0 % y un D.E. ~96,5 %. Determinación del D.E. mediante SFC: Chiralpak IC, metanol al 15 %.

Primer isómero en eluir (Ejemplo 2-1): ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,69 (d, *J* = 8,91 Hz, 1 H), 7,39-7,47 (m, 2 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,12 (t, *J* = 9,18 Hz, 1 H), 6,42-6,59 (m, 1 H), 6,13-6,23 (m, 1 H), 5,60-5,68 (m, 1 H), 4,84 (s a, 1 H), 4,50 (d a, *J* = 15,96 Hz, 1 H), 4,14-4,29 (m, 1 H), 3,72-4,11 (m, 2 H), 3,51-3,66 (m, 2 H), 3,47 (d a, *J* = 13,68 Hz, 1 H), 1,29 (d a, *J* = 6,63 Hz, 9 H), 0,83 (s, 9 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -113,16 (s, 1 F). ³¹P RMN (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 25,36 (s, 1 P). *m/z* (ESI, iones positivos): 546,2 (M+H)⁺.

Segundo isómero en eluir (Ejemplo 2-2): ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,60-7,66 (m, 1 H), 7,39-7,46 (m, 2 H), 7,22 (t, *J* = 7,26 Hz, 1 H), 7,12 (t, *J* = 9,42 Hz, 1 H), 6,42-6,56 (m, 1 H), 6,18 (t a, *J* = 16,48 Hz, 1 H), 5,63 (dd a, *J* = 3,42, 10,47 Hz, 1 H), 5,25-5,28 (m, 1 H), 4,71 (s a, 1 H), 4,03-4,21 (m, 2 H), 3,60-3,79 (m, 2 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,20-3,33 (m, 1 H), 1,00-1,28 (m, 9 H), 0,82 (s, 9 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -113,16 (s, 1 F). ³¹P RMN (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 26,19 (s, 1 P). *m/z* (ESI, iones positivos): 546,2 (M+H)⁺.

Método 3:



5 **Etapas 1-2:** **(2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:** Se añadió una solución de dicloruro metilfosfónico (0,20 g, 1,50 mmol) en THF (3 ml) a una solución de (2*R*,5*S*)-4-((2,5-dicloro-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)(imino)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 3**, 0,65 g, 1,35 mmol) en THF (10 ml). La
10 mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min y se añadieron DIPEA (0,70 ml, 4,05 mmol) y 2-isopropilanilina (0,21 ml, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 12 h y después se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se redisolvió en DMF (5 ml) y se añadió carbonato de cesio (1,32 g, 4,05 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-60 %/EtOH (3:1) en heptano para dar (2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,43 g, 0,67 mmol, rendimiento del 49,7 %). *m/z* (ESI, iones positivos): 640,2 (M+H)⁺.

20 **Etapa 3:** **1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1,2-dihidropirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 3**):** Se añadió TFA (0,05 ml, 0,67 mmol) a una solución de (2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,43 g, 0,67 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (5 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con DIPEA (0,47 ml, 2,69 mmol), seguido de cloruro de acrilóilo (0,09 ml, 1,07 mmol). La reacción se calentó hasta t.a. y se agitó durante 10 min. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-80 %/EtOH (3:1) en heptano para dar 1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1,2-dihidropirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-
25

ona (**Ejemplo 3**, 0,20 g, 0,34 mmol, rendimiento del 5,6 %) como una mezcla de 2 isómeros. *m/z* (ESI, iones positivos): 594,2 (M+H)⁺.

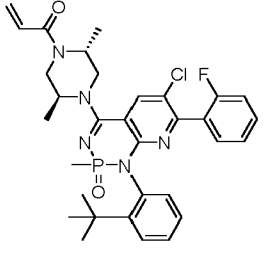
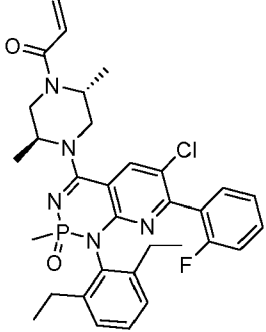
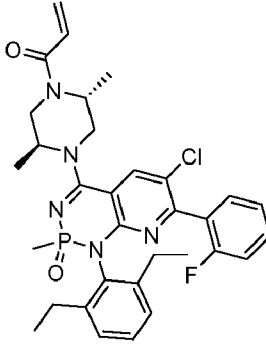
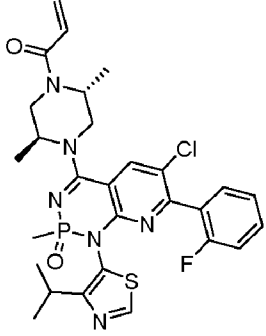
Etapas 4: 1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona primer isómero en eluir (**Ejemplo 3-1**) y segundo isómero en eluir (**Ejemplo 3-2**): Una mezcla de isómeros de 1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1,2-dihidropirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 3**, 185 mg) se purificó mediante SFC preparativa usando una columna OX-H de 21 x 250 mm, 5 μm, una fase móvil de metanol al 20 % con TEA al 0,2 %, 80 ml/min para generar 25 mg del primer isómero en eluir de 1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 3-1**), con una pureza >95,0 % y un D.E. > 95,0 % y 19 mg del segundo isómero en eluir de 1-((2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-metil-2-oxido-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Ejemplo 3-2**) con una pureza del 95,0 % y un D.E. >95,0 %. Determinación del D.E. mediante SFC: Chiralpak IC, metanol al 15%.

Primer isómero en eluir (Ejemplo 3-1): ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,71-7,93 (m, 1 H), 7,49 (d a, *J* = 7,67 Hz, 1 H), 7,25-7,35 (m, 3 H), 6,98-7,22 (m, 4 H), 6,44-6,62 (m, 1 H), 6,15-6,25 (m, 1 H), 5,61-5,69 (m, 1 H), 4,58-5,05 (m, 1 H), 4,05-4,54 (m, 2 H), 3,32-3,92 (m, 3 H), 2,69-3,19 (m, 1 H), 1,35-1,49 (m, 6 H), 1,06 (d, *J* = 6,84 Hz, 6 H), 0,82-0,91 (m, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -113,52 (s, 1 F). ³¹P RMN (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 19,89 (s, 1 P). *m/z* (ESI, iones positivos): 594,2 (M+H)⁺.

Segundo isómero en eluir (Ejemplo 3-2): ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,93 (d, *J* = 11,82 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,44 Hz, 1 H), 7,38-7,47 (m, 3 H), 7,11-7,36 (m, 4 H), 6,56-6,71 (m, 1 H), 6,32 (t a, *J* = 14,93 Hz, 1 H), 5,76 (d a, *J* = 10,57 Hz, 1 H), 4,69-5,07 (m, 2 H), 4,23-4,37 (m, 1 H), 3,52-4,05 (m, 3 H), 2,81 (cd, *J* = 6,84, 13,68 Hz, 1 H), 1,49-1,59 (m, 3 H), 1,21-1,47 (m, 6 H), 1,13-1,16 (m, 3 H), 0,95 (d, *J* = 6,84 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -113,53 (s, 1 F). ³¹P RMN (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 20,27 (s, 1 P). *m/z* (ESI, iones positivos): 594,2 (M+H)⁺.

Tabla 1. Ejemplos de compuestos separados, incluidos isómeros y algunos atropisómeros

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémico/condiciones de separación
4-1		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i> -butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	SFC Etapa 1: OD-H, 21 x 250 mm, 5 μm, 20 % MeOH/CO ₂ , 64 g/min, 128 bar. Etapa 2: (separación de los picos 2 y 3) OX-H, 21 x 250 mm, 5 μm, 25 % MeOH/CO ₂ , 60 g/min, 105 bar
4-2		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i> -butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	SFC Etapa 1: OD-H, 21 x 250 mm, 5 μm, 20 % MeOH/CO ₂ , 64 g/min, 128 bar. Etapa 2: (separación de los picos 2 y 3) OX-H, 21 x 250 mm, 5 μm, 25 % MeOH/CO ₂ , 60 g/min, 105 bar
4-3		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i> -butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	SFC Etapa 1: OD-H, 21 x 250 mm, 5 μm, 20 % MeOH/CO ₂ , 64 g/min, 128 bar. Etapa 2: (separación de los picos 2 y 3) OX-H, 21 x 250 mm, 5 μm, 25 % MeOH/CO ₂ , 60 g/min, 105 bar

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémico/condiciones de separación
4-4	 <p data-bbox="347 600 555 627">4.º isómero en eluir</p>	<p data-bbox="675 421 1050 586">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i>-butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="1082 369 1388 586">SFC Etapa 1: OD-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 20 % MeOH/CO₂, 64 g/min, 128 bar. Etapa 2: (separación de los picos 2 y 3) OX-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 25 % MeOH/CO₂, 60 g/min, 105 bar</p>
5-1	 <p data-bbox="347 1041 555 1068">1.º isómero en eluir</p>	<p data-bbox="675 795 1050 960">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="1082 806 1388 891">SFC OX-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 30 % MeOH/CO₂, 56 g/min, 106 bar</p>
5-2	 <p data-bbox="347 1444 555 1471">2.º isómero en eluir</p>	<p data-bbox="675 1187 1050 1352">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="1082 1198 1388 1283">SFC OX-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 30 % MeOH/CO₂, 56 g/min, 106 bar</p>
6-1	 <p data-bbox="347 1836 555 1863">1.º isómero en eluir</p>	<p data-bbox="675 1585 1050 1751">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(4-isopropiltiazol-5-il)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="1082 1597 1388 1682">SFC OX-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 40 % MeOH/CO₂, 48 g/min, 109 bar</p>

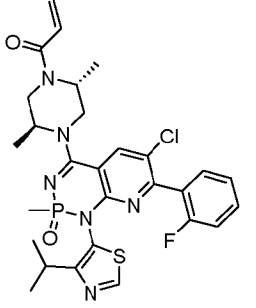
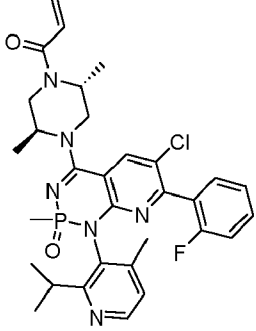
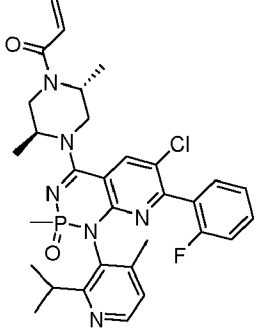
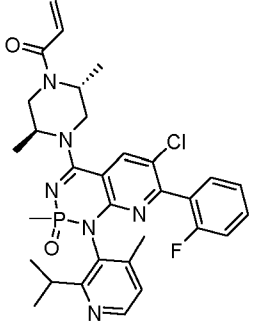
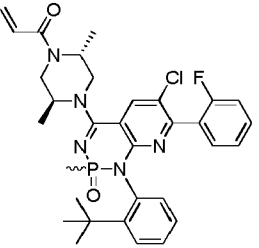
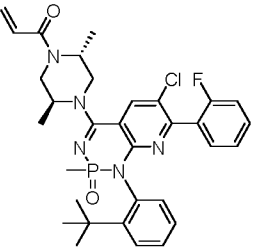
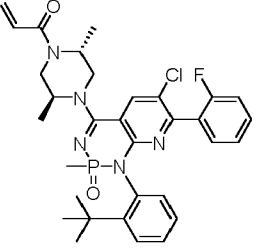
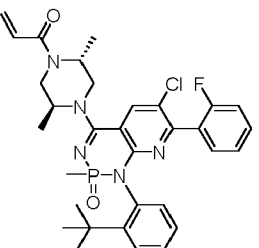
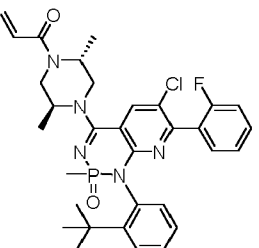
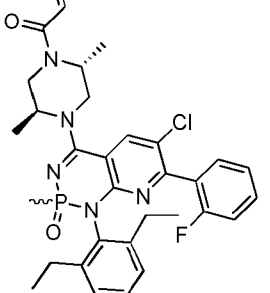
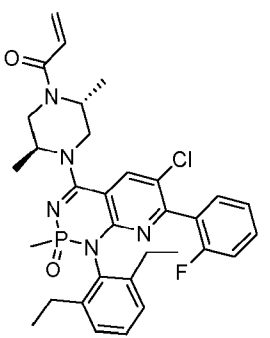
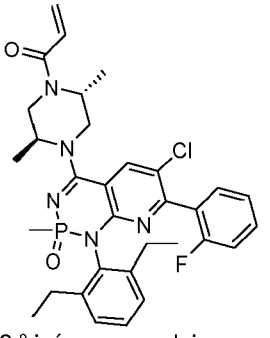
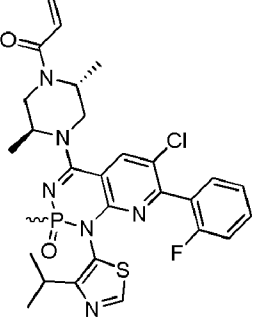
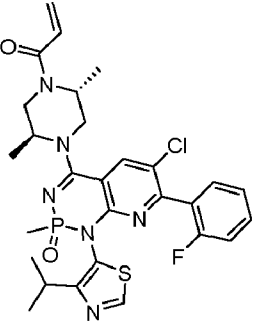
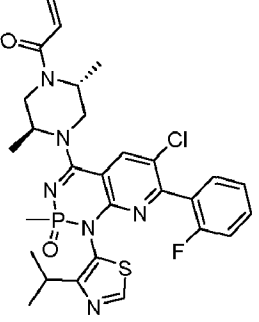
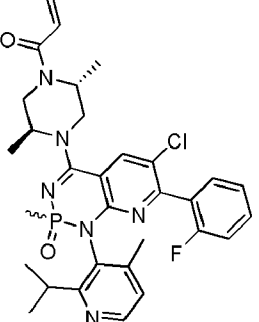
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémico/condiciones de separación
6-2	 <p data-bbox="347 660 555 689">2.º isómero en eluir</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(4-isopropiltiazol-5-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	SFC OX-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 40 % MeOH/CO ₂ , 48 g/min, 109 bar
7-1	 <p data-bbox="347 1048 555 1077">1.º isómero en eluir</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	SFC OX-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 40 % MeOH/CO ₂ , 70 g/min, 102 bar
7-2	 <p data-bbox="347 1435 555 1464">2.º isómero en eluir</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	SFC OX-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 40 % MeOH/CO ₂ , 70 g/min, 102 bar
7-3	 <p data-bbox="347 1823 651 1870">3.º isómero en eluir (mezcla de 2 isómeros)</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	SFC OX-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 40 % MeOH/CO ₂ , 70 g/min, 102 bar

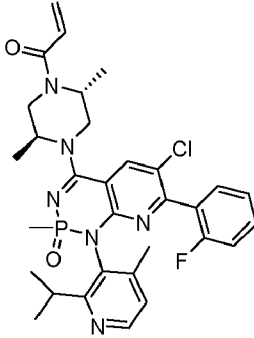
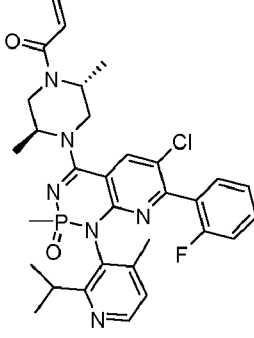
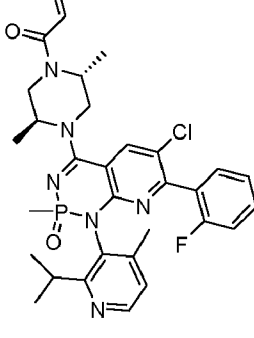
Tabla 2: Los compuestos, isómeros y algunos atropisómeros en la tabla se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método 3, etapas 1-4 anteriores como se indica a continuación:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivos	
4	 <p data-bbox="308 846 592 898">Obtenido como una mezcla de 4 isómeros</p>	<p data-bbox="616 611 855 857">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i>-butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="887 651 991 678">Método 3</p> <p data-bbox="887 707 1094 815">Etapas 1: 2-<i>tert</i>-butilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)</p>	<p data-bbox="1121 405 1433 790">¹H RMN (400 MHz, <i>CDCl</i>₃) δ 7,72-7,85 (m, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 6,83 Hz, 1 H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 2,07, 7,46 Hz, 1 H), 7,24-7,36 (m, 3 H), 7,15-7,22 (m, 1 H), 7,00-7,11 (m, 2 H), 6,49-6,65 (m, 1 H), 6,30-6,41 (m, 1 H), 5,72-5,80 (m, 1 H), 4,92 (s a, 1 H), 4,19-4,46 (m, 1 H), 3,43-3,98 (m, 4 H), 1,64 (d, <i>J</i> = 16,38 Hz, 3 H), 1,20-1,32 (m, 6 H), 1,17 (d, <i>J</i> = 2,70 Hz, 9 H).</p> <p data-bbox="1121 819 1433 875">¹⁹F RMN (376 MHz, <i>CDCl</i>₃) δ -112,36 (s, 1 F).</p> <p data-bbox="1121 902 1433 981">³¹P RMN (162 MHz, <i>CDCl</i>₃) δ 24,88 (c, <i>J</i> = 16,95 Hz, 1 P).</p> <p data-bbox="1121 1010 1433 1066"><i>m/z</i> (IEN, iones positivos): 608,2 (M+H)⁺.</p>
4-1	 <p data-bbox="308 1547 523 1574">1.º isómero en eluir</p>	<p data-bbox="616 1301 855 1547">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i>-butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="887 1341 991 1368">Método 3</p> <p data-bbox="887 1397 1094 1505">Etapas 1: 2-<i>tert</i>-butilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)</p>	<p data-bbox="1121 1070 1433 1507">¹H RMN (400 MHz, <i>CD</i>₂<i>Cl</i>₂) δ 7,83-8,04 (m, 1 H), 7,55-7,68 (m, 2 H), 7,27-7,47 (m, 4 H), 7,11-7,23 (m, 2 H), 6,51-6,79 (m, 1 H), 6,32 (dd a, <i>J</i> = 12,54, 16,69 Hz, 1 H), 5,74-5,82 (m, 1 H), 5,35-5,37 (m, 0,5 H), 5,03-5,10 (m, 0,5 H), 4,25-4,66 (m, 3 H), 3,71 (d a, <i>J</i> = 14,10 Hz, 0,5 H), 3,45-3,56 (m, 1 H), 3,01 (dd a, <i>J</i> = 3,21, 13,58 Hz, 0,5 H), 1,48-1,60 (m, 6 H), 1,46 (dd a, <i>J</i> = 3,21, 6,32 Hz, 3 H), 1,23 (d, <i>J</i> = 3,73 Hz, 9 H).</p> <p data-bbox="1121 1534 1433 1590">¹⁹F RMN (376 MHz, <i>CD</i>₂<i>Cl</i>₂) δ -113,35 (s, 1 F).</p> <p data-bbox="1121 1617 1433 1695">³¹P RMN (162 MHz, <i>CD</i>₂<i>Cl</i>₂) δ 23,03 (s, 1 P), 22,99 (s, 1 P).</p> <p data-bbox="1121 1724 1433 1780"><i>m/z</i> (ESI, iones positivos): 608,3 (M+H)⁺.</p>

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivos	
4-2	 <p data-bbox="308 745 520 779">2.º isómero en eluir</p>	<p data-bbox="616 499 855 745">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i>-butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="887 544 991 566">Método 3</p> <p data-bbox="887 600 1094 701">Etapa 1: 2-<i>tert</i>-butilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)</p>	<p data-bbox="1118 320 1428 656">¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,89-7,98 (m, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,46 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 7,79 Hz, 1 H), 7,25-7,47 (m, 4 H), 7,11-7,22 (m, 2 H), 6,57-6,72 (m, 1 H), 6,28-6,38 (m, 1 H), 5,74-5,81 (m, 1 H), 4,88 (s a, 1 H), 4,31 (d a, <i>J</i> = 10,78 Hz, 1 H), 3,52-4,03 (m, 4 H), 1,62 (d, <i>J</i> = 16,38 Hz, 3 H), 1,18-1,39 (m, 15 H).</p> <p data-bbox="1118 678 1428 734">¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -113,22 (s, 1 F).</p> <p data-bbox="1118 757 1428 835">³¹P RMN (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 24,04 (s, 1 P), 23,93 (s, 1 P).</p> <p data-bbox="1118 869 1428 925"><i>m/z</i> (ESI, iones positivos): 608,3 (M+H)⁺.</p>
4-3	 <p data-bbox="308 1339 520 1373">3.º isómero en eluir</p>	<p data-bbox="616 1093 855 1339">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i>-butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="887 1137 991 1160">Método 3</p> <p data-bbox="887 1193 1094 1294">Etapa 1: 2-<i>tert</i>-butilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)</p>	<p data-bbox="1118 925 1428 1317">¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,80-7,94 (m, 1 H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 1,55, 7,98 Hz, 1 H), 7,41-7,51 (m, 1 H), 7,13-7,38 (m, 5 H), 7,07 (d a, <i>J</i> = 7,67 Hz, 1 H), 6,50-6,80 (m, 1 H), 6,33 (dd a, <i>J</i> = 9,64, 16,69 Hz, 1 H), 5,74-5,82 (m, 1 H), 5,02-5,10 (m, 0,5 H), 4,18-4,63 (m, 3 H), 3,44-3,78 (m, 2 H), 3,08 (dd a, <i>J</i> = 3,11, 13,89 Hz, 0,5 H), 1,46-1,60 (m, 9 H), 1,37 (d, <i>J</i> = 2,90 Hz, 9 H).</p> <p data-bbox="1118 1339 1428 1507">¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -112,77 (s, 1 F). ³¹P RMN (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 22,92 (s, 1 P), 22,78 (s, 1 P). <i>m/z</i> (ESI, iones positivos): 608,3 (M+H)⁺.</p>
4-4	 <p data-bbox="308 1877 520 1910">4.º isómero en eluir</p>	<p data-bbox="616 1664 855 1910">1-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-4-(1-(2-(<i>tert</i>-butil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	<p data-bbox="887 1709 991 1731">Método 3</p> <p data-bbox="887 1765 1094 1865">Etapa 1: 2-<i>tert</i>-butilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)</p>	<p data-bbox="1118 1507 1428 2054">¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,77-7,92 (m, 1 H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 1,45, 8,09 Hz, 1 H), 7,26-7,49 (m, 4 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 7,15 (t, <i>J</i> = 9,10 Hz, 1 H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,67 Hz, 1 H), 6,55-6,72 (m, 1 H), 6,33 (t a, <i>J</i> = 16,48 Hz, 1 H), 5,72-5,83 (m, 1 H), 5,00 (s a, 0,5 H), 4,87 (s a, 1 H), 4,16-4,37 (m, 1 H), 3,85-4,03 (m, 1,5 H), 3,61-3,84 (m, 2 H), 1,60 (d, <i>J</i> = 14,72 Hz, 3 H), 1,37 (s, 15 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂) δ -112,64 (s, 1 F). ³¹P RMN (162 MHz, CD₂Cl₂) δ 23,68 (s, 1 P), 23,53 (s, 1 P). <i>m/z</i> (ESI, iones positivos): 608,3 (M+H)⁺.</p>

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivos	
5	 <p data-bbox="311 645 582 701">Obtenido como una mezcla de 2 isómeros</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<p data-bbox="882 414 991 443">Método 3</p> <p data-bbox="882 472 1091 607">Etapas 1: 2,6-dietilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO); Etapas 2: omitida</p>	
5-1	 <p data-bbox="311 1115 582 1149">1.º isómero en eluir</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<p data-bbox="882 853 991 882">Método 3</p> <p data-bbox="882 911 1091 1046">Etapas 1: 2,6-dietilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO); Etapas 2: omitida</p>	<p data-bbox="1118 701 1442 1093">¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77-7,89 (m, 1 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 7,22-7,27 (m, 3 H), 7,01-7,18 (m, 3 H), 6,48-6,68 (m, 1 H), 6,37 (t a, <i>J</i> = 15,13 Hz, 1 H), 5,70-5,83 (m, 1 H), 4,73-4,95 (m, 1 H), 4,18-4,41 (m, 1 H), 3,54-3,97 (m, 3 H), 2,82-3,04 (m, 2 H), 2,2-2,39 (m, 2 H), 1,48 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 3 H), 1,30-1,31-1,34 (m, 3 H), 1,13-1,28 (m, 6 H), 0,85-0,92 (m, 3 H).</p> <p data-bbox="1118 1115 1442 1193">¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -112,73 --112,79 (d, 1 F, <i>J</i> = 2,4 Hz).</p>
5-2	 <p data-bbox="311 1637 582 1671">2.º isómero en eluir</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluorofenil)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<p data-bbox="882 1391 991 1420">Método 3</p> <p data-bbox="882 1449 1091 1583">Etapas 1: 2,6-dietilanilina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO); Etapas 2: omitida</p>	<p data-bbox="1118 1193 1442 1615">¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, <i>J</i> = 14,10 Hz, 1 H), 7,30-7,42 (m, 1 H), 7,19-7,25 (m, 3 H), 6,99-7,17 (m, 3 H), 6,47-6,67 (m, 1 H), 6,28-6,47 (m, 1 H), 5,65-5,84 (m, 1 H), 5,06 (d a, <i>J</i> = 5,18 Hz, 1 H), 4,58-5,11 (m, 1 H), 4,03-4,57 (m, 2 H), 3,50-3,71 (m, 2 H), 2,74-3,01 (m, 2 H), 2,21-2,43 (m, 2 H), 1,41-1,50 (m, 9 H), 1,20 (d a, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H), 0,96 (td, <i>J</i> = 7,5, 3,0 Hz, 3 H).</p> <p data-bbox="1118 1637 1442 1715">¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -112,65 (d a, <i>J</i> = 4,33 Hz, 1 F).</p>

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivos	
6	 <p data-bbox="308 678 592 730">Obtenido como una mezcla de 2 isómeros</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(4-isopropiltiazol-5-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<p data-bbox="879 432 991 461">Método 3</p> <p data-bbox="879 488 1094 622">Etapa 1: 4-(propan-2-il)-1,3-tiazol-5-amina (Enamina); Etapa 2: omitida</p>	
6-1	 <p data-bbox="308 1126 523 1155">1.º isómero en eluir</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(4-isopropiltiazol-5-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<p data-bbox="879 869 991 898">Método 3</p> <p data-bbox="879 925 1094 1059">Etapa 1: 4-(propan-2-il)-1,3-tiazol-5-amina (Enamina); Etapa 2: omitida</p>	<p data-bbox="1118 734 1434 1196">¹H RMN (<i>CDCl</i>₃) δ: 8,64-8,86 (m, 1 H), 7,75-7,88 (m, 1 H), 7,36-7,48 (m, 1 H), 7,27-7,34 (m, 1 H), 7,06-7,22 (m, 2 H), 6,48-6,67 (m, 1 H), 6,38 (t a, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1 H), 5,79 (dd a, <i>J</i> = 10,2, 3,7 Hz, 1 H), 4,70-5,07 (m, 1 H), 4,19-4,44 (m, 1 H), 3,43-3,97 (m, 4 H), 2,68-2,83 (m, 1 H), 1,71 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 3 H), 1,36 (t a, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3 H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H), 1,12-1,17 (m, 3 H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H). ¹⁹F RMN (<i>CDCl</i>₃) δ: -112,35--112,17 (m, 1 F).</p>
6-2	 <p data-bbox="308 1574 523 1603">2.º isómero en eluir</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(4-isopropiltiazol-5-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<p data-bbox="879 1312 991 1341">Método 3</p> <p data-bbox="879 1368 1094 1503">Etapa 1: 4-(propan-2-il)-1,3-tiazol-5-amina (Enamina); Etapa 2: omitida</p>	<p data-bbox="1118 1205 1434 1615">¹H RMN (<i>CDCl</i>₃) δ: 8,74-8,80 (m, 1 H), 7,81-7,98 (m, 1 H), 7,37-7,47 (m, 1 H), 7,27-7,36 (m, 1 H), 7,04-7,22 (m, 2 H), 6,46-6,71 (m, 1 H), 6,28-6,46 (m, 1 H), 5,72-5,85 (m, 1 H), 4,15-5,14 (m, 3 H), 3,44-3,94 (m, 2 H), 3,07-3,41 (m, 1 H), 2,85 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 1,61-1,74 (m, 3 H), 1,38-1,54 (m, 6 H), 1,23-1,29 (m, 3 H), 1,01-1,11 (m, 3 H). ¹⁹F RMN (<i>CDCl</i>₃) δ: -112,40 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 F).</p>
7	 <p data-bbox="308 1973 592 2024">Obtenido como una mezcla de 4 isómeros</p>	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	<p data-bbox="879 1727 991 1756">Método 3</p> <p data-bbox="879 1783 1094 1917">Etapa 1: 4-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Syngene); Etapa 2: omitida</p>	

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivos	
7-1	 1.º isómero en eluir	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Método 3 Etapas 1: 4-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Syngene); Etapas 2: omitida	¹ H RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ: 8,53 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 7,85-7,97 (m, 1 H), 7,36-7,48 (m, 1 H), 7,27 (s a, 1 H), 7,01-7,24 (m, 3 H), 6,53-6,74 (m, 1 H), 6,42 (t a, <i>J</i> = 15,4 Hz, 1 H), 5,82 (dd a, <i>J</i> = 10,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,66-5,05 (m, 1 H), 4,65-4,80 (m, 1 H), 4,25-4,45 (m, 1 H), 3,50-4,00 (m, 5 H), 2,04 (s, 3 H), 1,56 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 3 H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H), 1,21-1,40 (m, 6 H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H). ¹⁹ F RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ: -113,37-113,02 (m, 1 F).
7-2	 2.º isómero en eluir	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Método 3 Etapas 1: 4-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Syngene); Etapas 2: omitida	¹ H RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ: 8,47 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1 H), 7,39-7,52 (m, 1 H), 7,10-7,29 (m, 3 H), 6,54-6,78 (m, 1 H), 6,33-6,51 (m, 1 H), 5,85 (t a, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 3,18-5,15 (m, 6 H), 2,90-3,04 (m, 1 H), 2,51 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 3 H), 1,52-1,66 (m, 9 H), 1,27-1,38 (m, 3 H), 0,82-0,95 (m, 3 H). ¹⁹ F RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ: -112,93 (d a, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1 F).
7-3	 3.º isómero en eluir (mezcla de 2 isómeros)	1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-2-oxido-1 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i>][1,3,2]diazafosfinin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Método 3 Etapas 1: 4-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Syngene); Etapas 2: omitida	¹ H RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ: 8,46 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 7,91 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1 H), 7,37-7,47 (m, 1 H), 6,98-7,24 (m, 3 H), 6,51-6,74 (m, 1 H), 6,41 (t a, <i>J</i> = 15,3 Hz, 1 H), 5,82 (t a, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 3,24-5,15 (m, 7 H), 2,10 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 3 H), 1,47-1,49 (m, 3 H), 1,45-1,47 (m, 3 H), 1,38-1,42 (m, 3 H), 1,07 (dd a, <i>J</i> = 12,6, 6,6 Hz, 3 H). ¹⁹ F RMN (<i>CDCl</i> ₃) δ: -112,98 (d a, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 F).

Análisis biológico

5 Para los compuestos en la Tabla 3, en la que se enumera una mezcla de atropisómeros e isómeros de fósforo, se emplearon las siguientes condiciones de ensayo:

10 **Ensayo de intercambio de nucleótidos acoplados:** La proteína KRAS unida a GDP purificada (aa 1-169), que contenía las sustituciones de aminoácidos G12C y C118A y un marcador de His *N*-terminal, se preincubó en tampón de ensayo (HEPES 25 mM a pH 7,4, MgCl₂ 10 mM y Triton X-100 al 0,01 %) con una valoración de respuesta a la dosis de compuesto durante otros 5 min o 2 horas (véase la Tabla 15). Después de la preincubación del compuesto, se añadieron proteína SOS purificada (aa 564-1049) y GTP (Roche 10106399001) a los pocillos de ensayo y se incubó durante 30 min adicionales (para una preincubación con compuesto de 5 min) o 1 hora (para una preincubación con compuesto de 2 horas). Para determinar el alcance de la inhibición del intercambio de nucleótidos mediado por SOS, se añadieron cRAF marcada con GST purificada (aa 1-149), perlas aceptoras AlphaLISA de quelato de níquel (PerkinElmer AL108R) y perlas donantes de glutatión AlphaScreen (PerkinElmer 6765302) a los pocillos de ensayo y se incubaron durante 10 minutos. Posteriormente, las placas del ensayo se leyeron en un lector

15

multimarcador EnVision de PerkinElmer, utilizando tecnología AlphaScreen® y la información se analizó utilizando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de CI₅₀.

5 **Ensayo Fosfo-ERK1/2 MSD:** Se cultivaron células MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™)–en medio RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093) que contenía suero fetal bovino al 10 % (ThermoFisher Scientific 16000044) y penicilina-estreptomicina-glutamina 1x (ThermoFisher Scientific 10378016). Dieciséis horas antes del tratamiento con compuesto, se sembraron las células MIA PaCa-2 en placas de cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de 25 000 células/pocillo y se incubaron a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se diluyó una valoración de respuesta a la dosis del compuesto en medio de crecimiento, se añadió a los pocillos adecuados de una placa de cultivo celular y después se incubó a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 2 o 4 horas. Después del tratamiento con compuesto, las células se incubaron con 10 ng/ml de EGF (Roche 11376454001) durante 10 min, se lavaron con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, sin Ca²⁺ o Mg²⁺ (ThermoFisher Scientific 14190144), y después se lisaron en tampón RIPA (Tris-HCl 50 mM a pH 7,5, Igepal al 1 %, desoxicolato de sodio al 0,5 %, NaCl 150 mM y dodecilsulfato de sodio al 0,5 %) que contenía inhibidores de proteasa (Roche 4693132001) e inhibidores de fosfatasa (Roche 4906837001). Se estudió la fosforilación de ERK1/2 en los lisados tratados con compuesto utilizando kits de lisado celular completo Phospho-ERK1/2 (Meso Scale Discovery K151DWD) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Posteriormente, las placas se leyeron en un Sector Imager 6000 de Meso Scale Discovery y la información se analizó utilizando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de CI₅₀.

20 **Ensayo de viabilidad de CTG** Se cultivaron células MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) en medio RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093) que contenía suero fetal bovino al 10 % (ThermoFisher Scientific 16000044) y penicilina-estreptomicina-glutamina 1x (ThermoFisher Scientific 10378016). Dieciséis horas antes del tratamiento con compuesto, se sembraron las células MIA PaCa-2 en placas de cultivo celular de 384 pocillos a una densidad de 500 células/pocillo y se incubaron a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se diluyó una valoración de respuesta a la dosis de compuesto en medio de crecimiento, se añadió a los pocillos adecuados de una placa de cultivo celular y después se incubaron las placas de ensayo a 37 °C, CO₂ al 5 %. Después de 72 horas de tratamiento con compuesto, se midió la viabilidad celular usando un kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega G7571) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las placas de ensayo se leyeron en un lector multimarcador EnVision® de Perkin Elmer y los datos se analizaron usando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de CI₅₀.

30 **Tabla 3: Mezcla de atropisómeros e isómeros de fósforo**

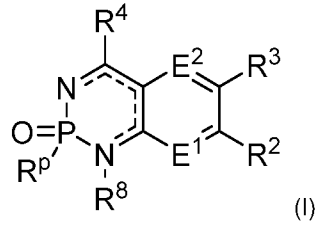
N.º de ej.	Intercambio acoplado (5 min, µM)	p-ERK (MiaPaCa-2, µM)	Viabilidad de CTG (MiaPaCa-2, µM)
1	0,31	0,79	0,029
2	2,0	-	-
2-1	0,54	-	-
2-2	4,41	-	-
3	0,35	-	-
3-1	0,022	0,23	0,016
3-2	0,38	-	-
4	3,28	-	-
4-1	0,033	0,21	0,023
4-2	NC	-	-
4-3	0,21	0,20	0,023
4-4	2,3	-	-
5	2,09	-	-
5-1	3,9	-	-
5-2	0,98	-	-
6	0,11	0,11	0,006
6-1	0,54	-	-
6-2	0,10	0,070	0,005
7	0,39	-	-
7-1	0,31	-	-
7-2	0,082	0,061	0,006
7-3	2,52	-	-

(-) indica no evaluado

35

REIVINDICACIONES

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



en donde

10 E¹ y E² son cada uno independientemente N o CR¹;

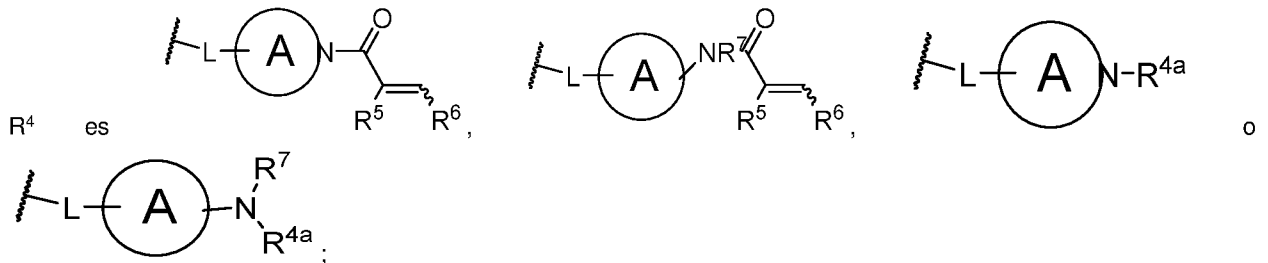
— es un enlace sencillo o doble según sea necesario para dar a cada átomo su valencia normal;

15 R^p es independientemente H, hidroxil, -alquilo C₁₋₆, halo, -haloalquilo C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₄, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, -alquenilo C₂₋₃, -alquinilo C₂₋₃, -cicloalquilo C₃₋₁₄, -heterocicloalquilo C₂₋₁₄, arilo o heteroarilo;

15 R¹ es independientemente H, hidroxil, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano o halo;

20 R² es halo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -OR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, -alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, arilo, heteroarilo, -alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄ o -alquilen C₀₋₃-heteroarilo C₂₋₁₄ y cada R^{2a} es independientemente H, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₁₄, -heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, arilo o heteroarilo o dos sustituyentes R^{2a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;

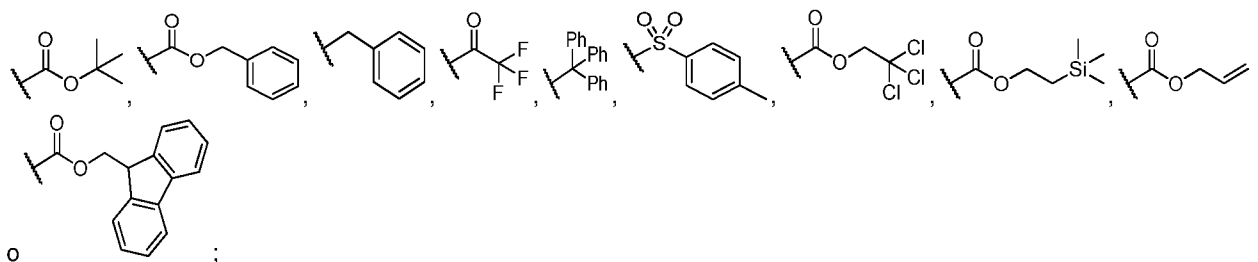
25 R³ es halo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -heterocicloalquilo C₂₋₁₄, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, arilo o heteroarilo;



30 el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o bien un anillo de 6-11 miembros bicíclico, con puente, condensado o de tipo espiral;

35 L es un enlace, -alquilen C₁₋₆, -O-alquilen C₀₋₆, -S-alquilen C₀₋₆ o -NH-alquilen C₀₋₆ y para el -alquilen C₂₋₆, -O-alquilen C₂₋₆, -S-alquilen C₂₋₆ y NH-alquilen C₂₋₆, un átomo de carbono del grupo alquilen puede reemplazarse opcionalmente con O, S o NH;

40 R^{4a} es H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₆-OH, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₄, alquilen C₀₋₃-heterocicloalquilo C₂₋₁₄, arilo, heteroarilo, alquilen C₀₋₃-arilo C₆₋₁₄ o se selecciona entre



5 R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, -alquilo C_{1-6} , -alquinilo C_{2-6} , -alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4} , -alquilen C_{1-6} -OH, -haloalquilo C_{1-6} , -alquilen C_{1-6} -amina, -alquilen C_{0-6} -amida, -alquilen C_{0-3} -C(O)OH, -alquilen C_{0-3} -C(O)Oalquilo C_{1-4} , -alquilen C_{1-6} -O-arilo, -alquilen C_{0-3} -C(O)alquilen C_{1-4} -OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14} , -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-14} , -alquilen C_{0-3} -heteroarilo C_{2-14} o ciano o R^5 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;

10 R^7 es H o alquilo C_{1-6} o R^7 y R^5 , junto con los átomos a los que se unen, forman un anillo de 4-6 miembros;

15 R^8 es -alquilo C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-14} , -alquilen C_{0-3} -heteroarilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14} , -alcoxi C_{1-6} , -O-alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-14} , -O-alquilen C_{0-3} -heteroarilo C_{3-14} , -O-alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -O-alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14} , -NH-alquilo C_{1-8} , -N(alquilo $C_{1-8})_2$, -NH-alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-14} , -NH-alquilen C_{0-3} -heteroarilo C_{2-14} , -NH-alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -NH-alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14} , halo, ciano o alquilen C_{1-6} -amina;

20 en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo de cualquiera de los sustituyentes R^p , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO_2 ;

25 en donde el -alquilo C_{1-6} , -alquilen C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} y el -Oalquilo C_{1-6} de cualquiera de los sustituyentes R^p , R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^{4a} , L, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^9 seleccionados independientemente entre OH, -Oalquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , halo, -O-haloalquilo C_{1-6} , -CN, - NR^aR^b , - $(NR^aR^bR^c)_n$, - OSO_2R^a , - SO_2R^a , - $(CH_2CH_2O)_nCH_3$, - $(=O)$, - $C(=O)$,

30 - $C(=O)R^a$, - $OC(=O)R^a$, - $C(=O)OR^a$, - $C(=O)NR^aR^b$, - $O-SiR^aR^bR^c$, - $SiR^aR^bR^c$, -O-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, un cicloalquilenilo de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un grupo C=O y además, en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO_2 ;

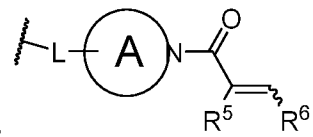
35 en donde el grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de cualquiera de los sustituyentes R^p , R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{10} seleccionados independientemente entre OH, halo, - NR^cR^d , -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -OH, -alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , - SO_2R^c , -CN, - $C(=O)NR^cR^d$, - $C(=O)R^c$, - $OC(=O)R^a$, - $C(=O)OR^c$, un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 5 a 12 miembros, un cicloalquilenilo de 3 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde los grupos heteroarilo, espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo de R^{10} tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo, espirocicloalquilo y espiroheterocicloalquilo de R^{10} o el grupo heterocicloalquilo de R^{10} puede incluir un grupo C=O y además en donde los grupos espiroheterocicloalquilo y heterocicloalquilo pueden incluir un S=O o SO_2 ;

50 en donde cada R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente hidrógeno, OH, -alquilo C_{1-6} , - $(CH_2CH_2O)_nCH_3$, - $NR^{11}R^{11}$, -alquil C_{1-6} - $NR^{11}R^{11}$, fenilo, -alquil C_{1-6} - $C(=O)OH$, -alquil C_{1-6} - $C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -cicloalquilo de 3 a 12 miembros, -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, -alquil C_{1-6} -heteroarilo de 6 a 12 miembros, un arilo o heteroarilo de 6 a 12 miembros, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros, en donde el grupo heteroarilo, el grupo heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d o el grupo heterocicloalquilo del grupo -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S, en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d y el grupo heterocicloalquilo de los grupos -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d pueden incluir un doble enlace y además en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d y el grupo heterocicloalquilo de los grupos -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d pueden contener un grupo C=O; y

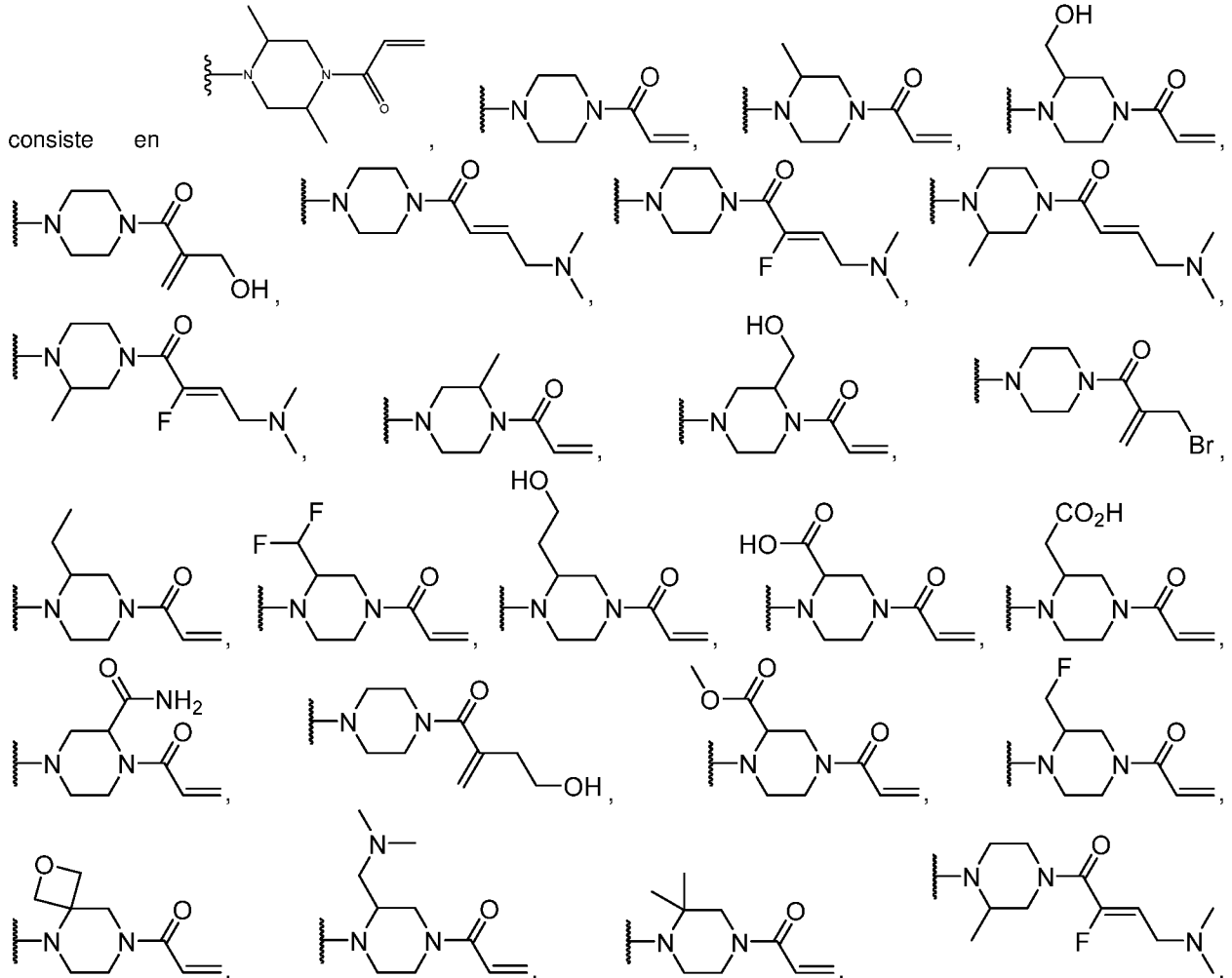
60 los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d o los grupos heterocicloalquilo de los grupos -alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo de R^a , R^b , R^c y R^d pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{12} , en donde cada R^{12} se selecciona independientemente entre H, OH, halo, -alquilo C_{1-6} , $N(CH_3)_2$, -haloalquilo C_{1-6} , $C(=O)CH_3$, - $C(=O)OCH_3$ o -alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ; o

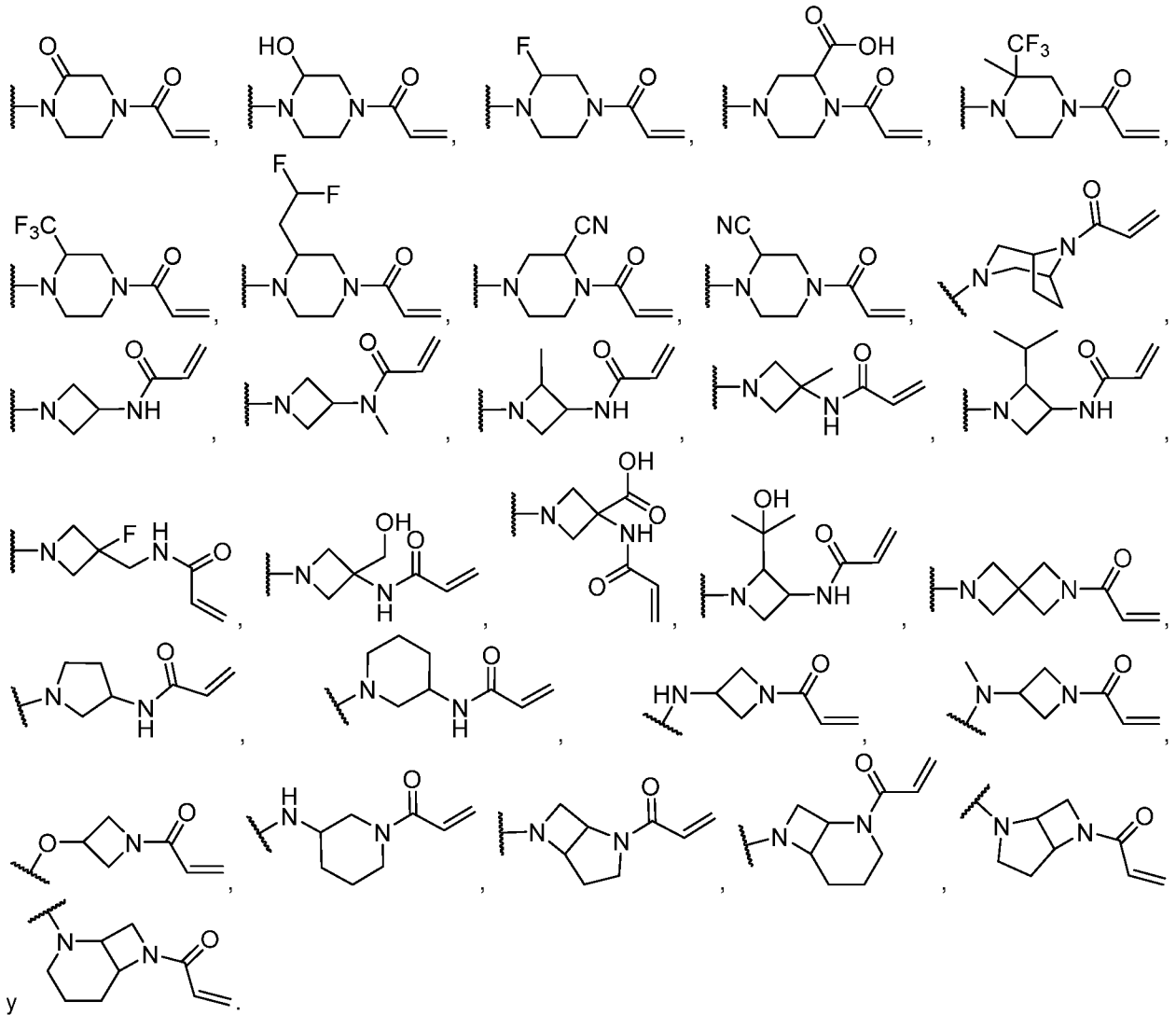
un estereoisómero de este, un atropisómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de este.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^p es -alquilo C₁₋₆.
 3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^p es -CH₃.
 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R¹ es H.
 10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R² es un arilo sustituido o sin sustituir.
 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R³ es halo.
 15 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R³ es Cl.

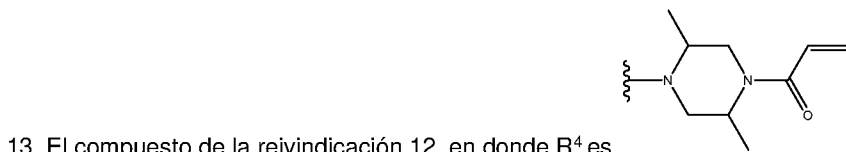


8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R⁴ es
 9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde L es un enlace.
 20 10. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros.
 11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A es un heterociclo sustituido o sin sustituir.
 25 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R⁴ se selecciona entre el grupo que





5



10

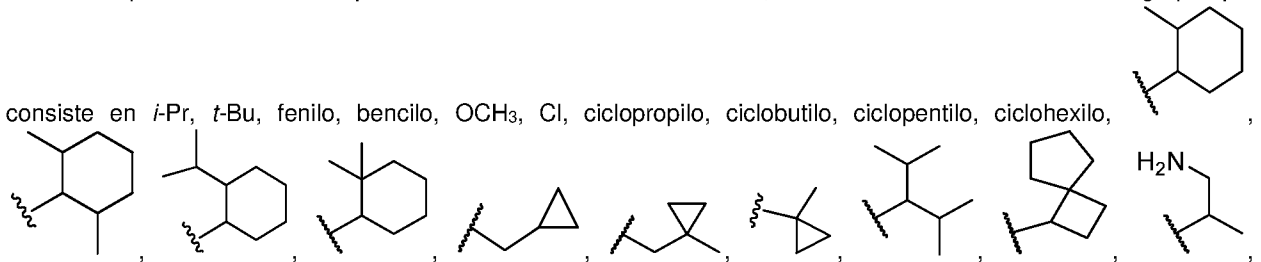
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^4 es

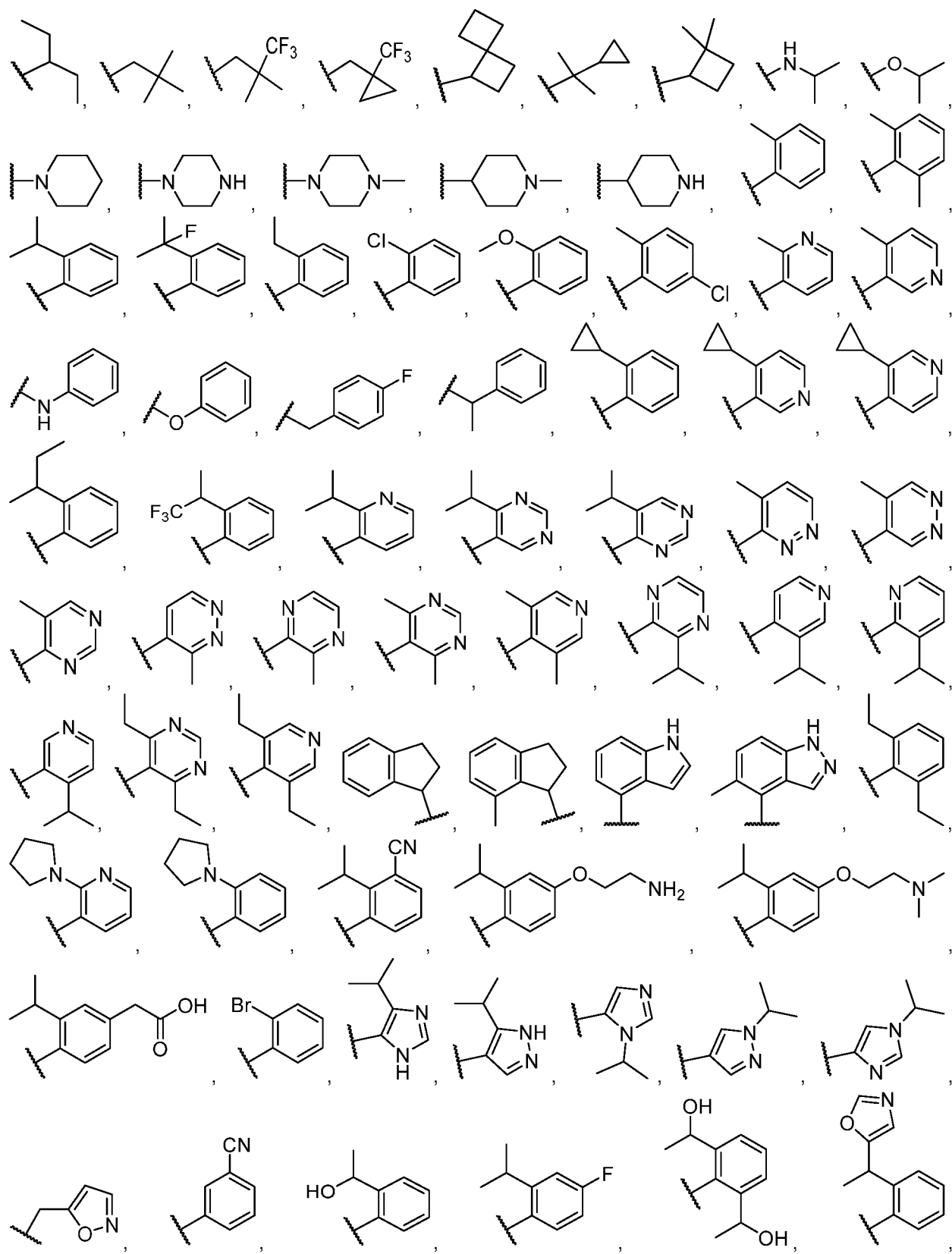
14. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^5 es H o R^6 es H.

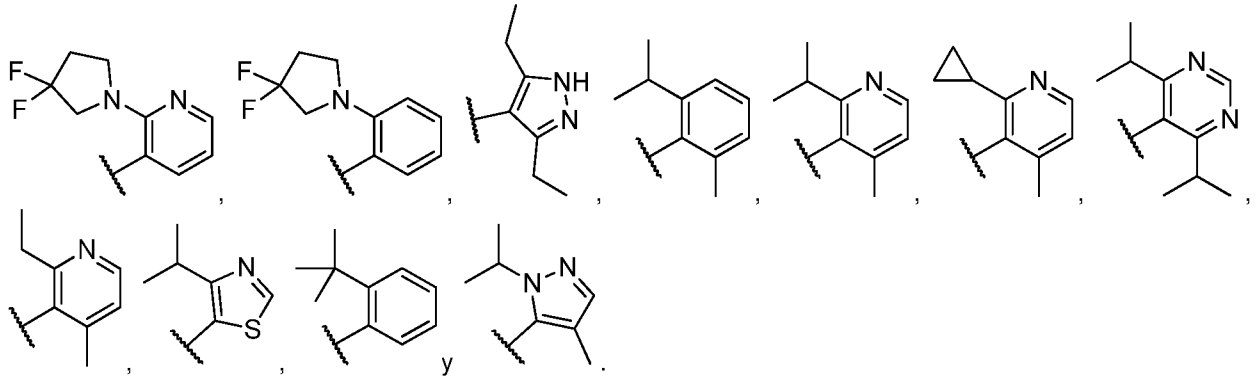
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R^8 es -alquilo C_{1-6} , -arilo C_{6-14} o -heteroarilo C_{3-14} .

15

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^8 se selecciona del grupo que

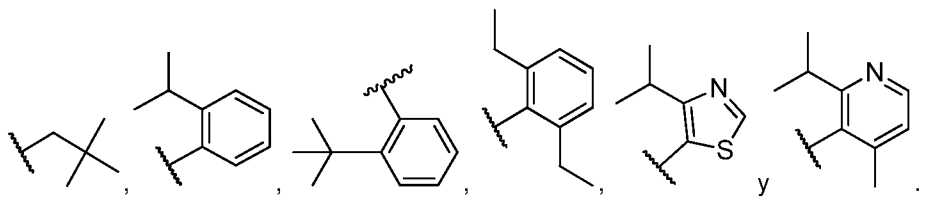




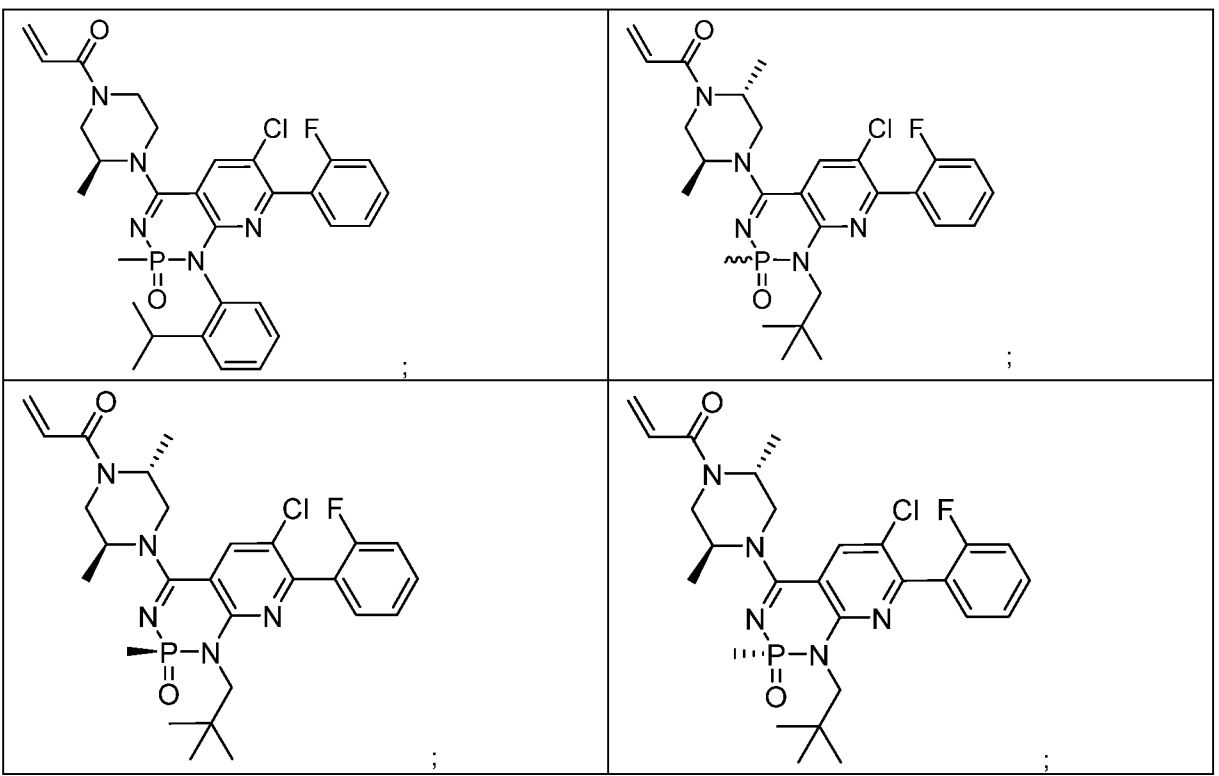


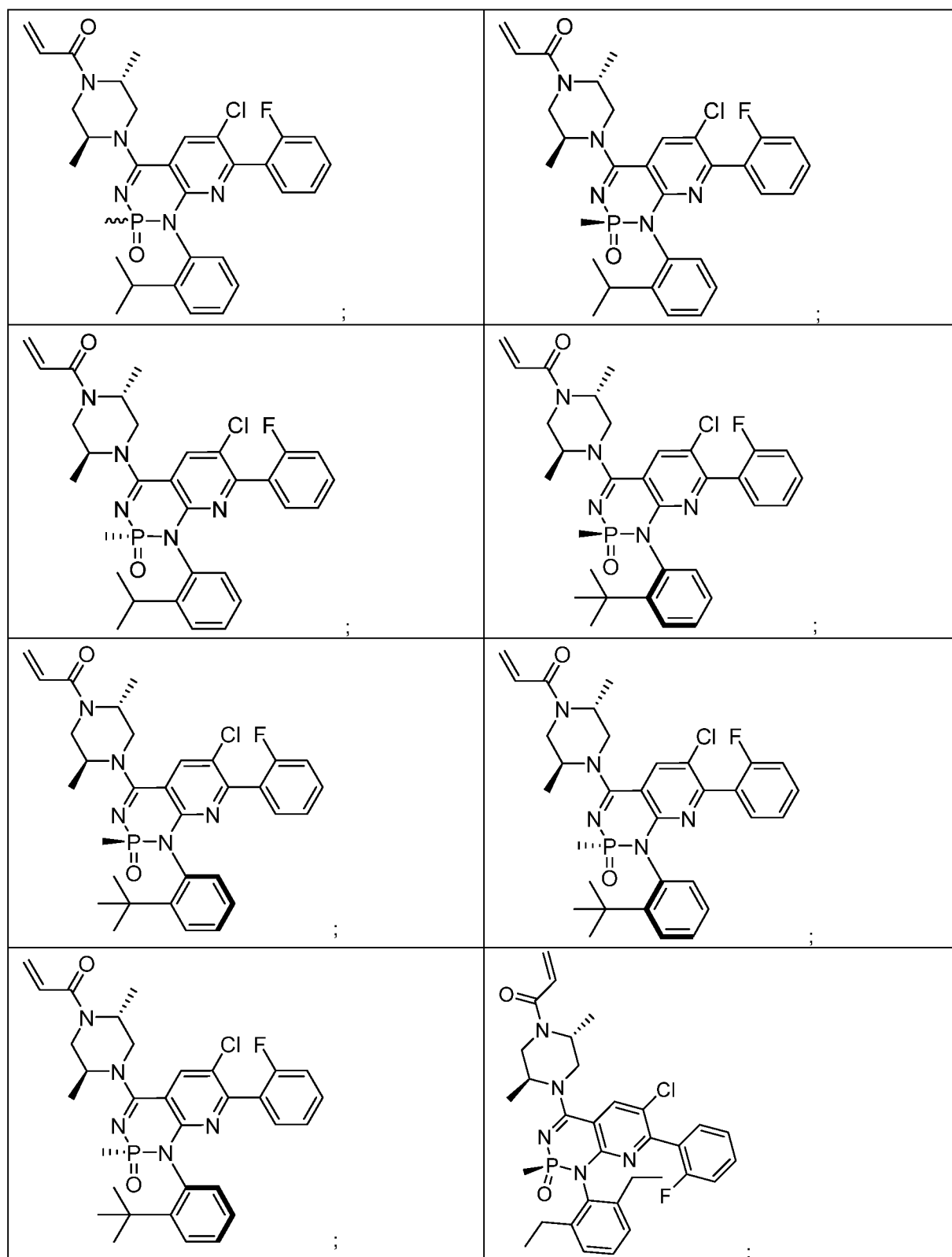
5

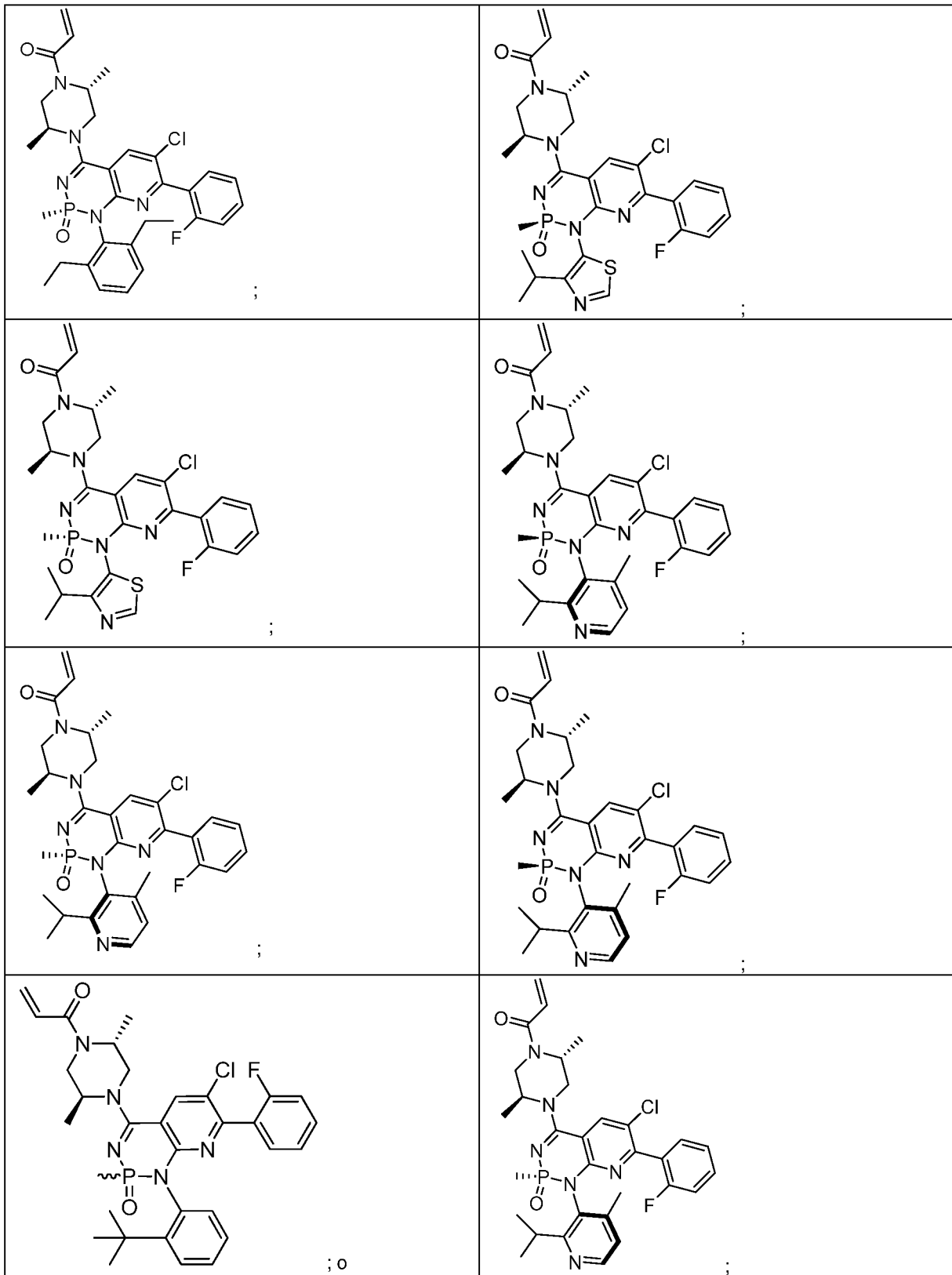
17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste en



18. Un compuesto que tiene una estructura seleccionada entre la fórmula







o un estereoisómero de este, un atropisómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de este.

5

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

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 formulación farmacéutica de la reivindicación 19.
- 5 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 10 22. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de apéndice, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del intestino delgado, cáncer de la cavidad nasal, cáncer del seno paranasal, cáncer de las vías biliares, cáncer de piel o melanoma intraocular.
23. El método de la reivindicación 37, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.
- 15 24. El método de la reivindicación 36, en donde el cáncer es cáncer colorrectal.
25. El método de la reivindicación 36, en donde el cáncer es cáncer pancreático.
- 20 26. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21-25, en donde el cáncer está mediado por la mutación G12C de KRAS.
27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 para uso como un medicamento.