

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 676**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 475/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2018 PCT/US2018/033714**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2018 WO18217651**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2018 E 18731624 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021 EP 3630761**

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

30 Prioridad:

**22.05.2017 US 201762509629 P**

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

**11.04.2022**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LANMAN, BRIAN ALAN;  
CHEN, JIAN;  
REED, ANTHONY B.;  
CEE, VICTOR J.;  
LIU, LONGBIN;  
KOPECKY, DAVID JOHN;  
LOPEZ, PATRICIA;  
WURZ, RYAN PAUL;  
NGUYEN, THOMAS T.;  
BOOKER, SHON;  
NISHIMURA, NOBUKO;  
SHIN, YOUNGSOOK;  
TAMAYO, NURIA A.;  
ALLEN, JOHN GORDON y  
ALLEN, JENNIFER REBECCA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 905 676 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

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 En la presente, se proveen inhibidores de KRAS G12C, composiciones de estos y métodos para su uso. Dichos inhibidores son útiles para su uso en el tratamiento de múltiples trastornos, los que incluyen cáncer pancreático, colorrectal y pulmonar.

**Antecedentes**

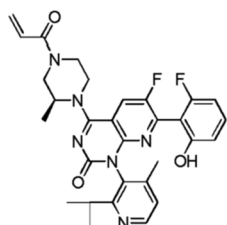
10 Las mutaciones del gen KRAS son usuales en cáncer pancreático, adenocarcinoma pulmonar, cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, cáncer tiroideo y cáncer de las vías biliares. También se observan mutaciones de KRAS en alrededor de 25 % de los pacientes con NSCLC y algunos estudios han indicado que las mutaciones de KRAS son un factor de prognosis negativa en pacientes con NSCLC. Recientemente, se ha observado que las mutaciones de oncogenes homólogos de sarcoma viral de rata Kirsten V-Ki-ras2 (KRAS) confieren resistencia a terapias dirigidas al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en cáncer colorrectal. Por consiguiente, el estado mutacional de KRAS puede brindar información importante antes de la prescripción de terapia TKI. Son necesarios tratamientos médicos nuevos para pacientes con cáncer pancreático, adenocarcinoma pulmonar o cáncer colorrectal, especialmente aquellos sin diagnóstico de dichos cánceres caracterizados por una mutación de KRAS e incluso aquellos que no evolucionaron luego de quimioterapia.

15 El documento WO2015054572 A1 describe compuestos que tienen actividad como inhibidores de la proteína KRAS mutada G12C.

20 El documento WO2019213516A1 describe inhibidores de KRAS G12C, composiciones de los mismos y métodos de uso de los mismos.

**Compendio**

Se proveen en la presente compuestos con una estructura de fórmula (I)



25 (I)

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

30 Los compuestos descritos en la presente se pueden encontrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos provistos se pueden formular en una formulación farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 También se provee un método *in vitro* para inhibir KRAS G12C en una célula, el que comprende el contacto de la célula con un compuesto o composición que se describe en la presente. Se proporciona además que los compuestos divulgados en la presente son para su uso como medicamento, en el tratamiento de cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición que se describe en la presente. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pulmonar, cáncer pancreático o cáncer colorrectal.

40

**Descripción detallada****Definiciones****Abreviaturas: En la presente, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas:**

AcOH	ácido acético
ac o ac.	acuoso
BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
cpme	ciclopentil metil éter
DCE	1,2-dicloroetano
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCM	diclorometano
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dppf, DPPF o dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq, eq. o equiv.	equivalente
ESI o ES	ionización por electropulverización
Et	etilo
Et <sub>2</sub> O	diéter
EtOAc	acetato de etilo
g	gramos
h	hora
HPLC	cromatografía líquida a presión elevada
iPr	isopropilo
iPr <sub>2</sub> NEt o DIPEA	N-etil diisopropilamina (base de Hünig)
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
KOAc	acetato de potasio
Reactivo de Lawesson	2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano, 2,4-Bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro
LC MS, LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía líquida espectrometría de masas
Grupo saliente	grupo saliente (por ejemplo, halógeno, mesilato, triflato)
LHMDS o LiHMDS	hexametildisilazida de litio
m/z	masa dividida por carga
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol

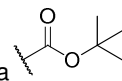
Met	especies metálicas para acoplamiento cruzado (por ejemplo, MgX, ZnX, SnR <sub>3</sub> , SiR <sub>3</sub> , B(OR) <sub>2</sub> )
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
MS	espectro de masas
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
NCS	N-clorosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·DCM	[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
Ph	fenilo
PR, PG o grupo prot.	grupo protector
rbf	matraz de fondo redondo
RP-HPLC	cromatografía líquida a presión elevada de fase inversa
TA o ta	temperatura ambiente
sat. o satd.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPhos Pd G3 o SPhos G3	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBTU	tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil- <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)uronio
<i>t</i> -BuOH	terc-butanol
TEA o Et <sub>3</sub> N	trimetilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	ultravioleta

5 El uso de los términos «uno», «una», «el», «la» y términos similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se debe interpretar como abarcativo tanto del singular como del plural, salvo que se indique lo contrario. La mención de intervalos de valores en la presente meramente pretende servir como un método taquigráfico para referirse individualmente a cada valor independiente comprendido en el intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en la presente. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos, o los ejemplos de expresiones (por ejemplo, «como») que se proporcionan en la presente, pretende meramente ilustrar mejor la invención y no limita el alcance de la invención, a menos que se reivindique lo contrario. No se debe interpretar nada de lo expresado en la memoria descriptiva como una indicación de que algún elemento no reivindicado es

10

esencial para la puesta en práctica de la invención.

Tal como se utiliza en la presente, el término «Boc» hace referencia a la estructura



## 5 Compuestos de la descripción

En la presente, se proveen inhibidores de KRAS con la estructura de la Fórmula I, lo que se discute de forma más detallada más adelante.

Los compuestos descritos en la presente incluyen todos los compuestos isotópicamente marcados y farmacéuticamente aceptables, en los que uno o más átomos de los compuestos descritos en la presente se reemplazan con átomos con el mismo número atómico, pero con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que usualmente se observan en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tal como,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados pueden ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, al caracterizar, por ejemplo, el sitio o el modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción importante desde el punto de vista farmacológico. Determinados compuestos marcados de forma isotópica de la descripción, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en el tejido. Los isótopos radioactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para dicho fin debido a su fácil incorporación y medios de detección sencillos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede brindar determinadas ventajas terapéuticas debido a mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosis, y, por lo tanto, se prefieren en algunas circunstancias.

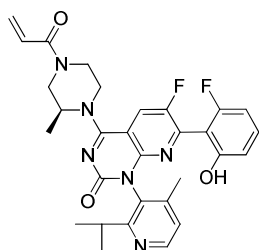
La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en ensayos de topografía de emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación de receptores en el sustrato. Los compuestos de estructura (I) marcados de forma isotópica se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en las Preparaciones y los Ejemplos, tal como se establece a continuación, mediante un reactivo adecuado marcado de forma isotópica en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

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

Los compuestos descritos en la presente incluyen todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Determinados compuestos descritos en la presente pueden existir en forma de atropisómeros, los que son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita o se enlentece en gran medida la rotación alrededor de un enlace sencillo en la molécula como consecuencia de interacciones estéricas con otras partes de la molécula. Los compuestos descritos en la presente incluyen todos los atropisómeros, tanto como preparaciones de atropisómeros individuales puros, preparaciones enriquecidas de cada uno de estos o una mezcla no específica de cada uno de estos. En el caso de que la barrera rotacional alrededor del enlace simple sea lo suficientemente elevada y la interconversión entre conformaciones sea lo suficientemente lenta, pueden ser posibles la separación y el aislamiento de las especies isoméricas.

La presente invención describe compuestos con una estructura seleccionada de:



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

5 En otra modalidad, dichos compuestos se pueden utilizar como intermedios en el proceso de producción de compuestos en la presente solicitud.

En otra modalidad, estos compuestos se pueden encontrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, estos compuestos se pueden encontrar en una formulación farmacéutica que comprende uno o más cualesquiera de los compuestos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otra modalidad, estos compuestos se pueden utilizar en un método *in vitro* para inhibir KRAS G12C en una célula, el que comprende el contacto de la célula con el compuesto de cualquiera de los compuestos o la formulación farmacéutica.

En otra modalidad, estos compuestos son para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto, el que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o las composiciones.

En otra modalidad, el cáncer es cáncer pulmonar, cáncer pancreático o cáncer colorrectal.

15 En otra modalidad, el cáncer es cáncer pulmonar.

En otra modalidad, el cáncer es cáncer pancreático.

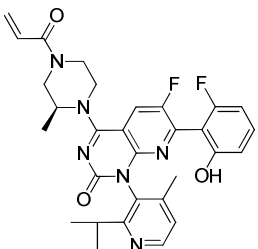
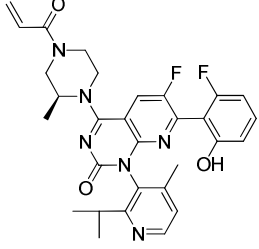
En otra modalidad el cáncer es cáncer colorrectal.

En otra modalidad, la presente invención comprende los compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto.

20 En otra modalidad, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica.

Los compuestos específicamente contemplados incluyen aquellos enumerados en la Tabla 1.

**Tabla 1**

N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
1-1	 <p>1.º isómero en eluir</p>	1-2	 <p>2.º isómero en eluir</p>

25 **Síntesis de compuestos descritos**

Los compuestos tal como se describen en la presente se pueden sintetizar mediante una variedad de métodos específicos. Se pretende que los ejemplos que bosquejan vías de síntesis específicas y los esquemas genéricos que se encuentran más adelante sirvan como guía para los químicos con experiencia, quienes observarán fácilmente que es posible modificar el solvente, la concentración, el reactivo, el grupo de protección, 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, dosificación y vías de administración

También se proveen en la presente composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto tal como se describe en la presente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, un diluyente o un portador. Los compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados para 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 más adelante.

El experto en la técnica puede determinar las formulaciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la vía de administración y la dosis deseada. Vea, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1435-712 (18.<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Co, Easton, Pensilvania, 1990). Las formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de depuración *in vivo* de los agentes administrados. De acuerdo con 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 técnica llevan a cabo de forma rutinaria el refinamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosis apropiada de tratamiento adecuada sin experimentación indebida y especialmente tienen en cuenta la información de dosificación y los ensayos descritos en la presente, así como los datos farmacocinéticos que se pueden obtener mediante ensayos clínicos en animales o seres humanos.

Las expresiones «farmacéuticamente aceptable» o «farmacológicamente aceptable» hacen referencia a composiciones y entidades moleculares que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones inadecuadas cuando se administran a un animal o un ser humano. Tal como se usa en la presente, «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción y similares. Se conoce en la técnica el uso de tales 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. También se pueden incorporar ingredientes activos complementarios en las composiciones. En ejemplos de modalidades, la formulación puede comprender sólidos de jarabe de maíz, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de soja, L-leucina, fosfato de calcio tribásico, L-tirosina, L-prolina, acetato de L-lisina, DATEM (un emulsionante), L-glutamina, L-valina, fosfato de potasio dibásico, L-isoleucina, L-arginina, L-alanina, glicina, L-asparagina monohidratada, 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 cinc, L-carnitina, acetato de alfa-tocoferilo, cloruro de sodio, niacinamida, tocoferoles mixtos, 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 se puede encontrar presente en una composición farmacéutica como una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza la expresión en la presente, 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 compuestos también se pueden preparar con un catión farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen cationes farmacéuticamente aceptables adecuados, los que incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos y de amonio cuaternario. También son posibles carbonatos o carbonatos ácidos. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, amonio, calcio o férricos, y similares. Ejemplos de aminas adecuadas incluyen isopropilamina, trimetilamina, histidina, N,N'-dibenciletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitlohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen los clorhidratos, formiatos, acetatos, citratos, salicilatos, nitratos, fosfatos. Los expertos en la técnica conocen otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, las que 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 la presente se pueden producir de forma 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 seleccionada.

- 5 En el caso de administración oral, es posible formular composiciones adecuadas fácilmente mediante la combinación de un compuesto descrito en la presente con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como portadores, conocidos en la técnica. Tales excipientes y portadores hacen posible la formulación de los compuestos de la presente como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares para ingestión oral por parte del paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante la adición de un compuesto como se describe en la presente con un excipiente sólido, opcionalmente mediante la molienda de la mezcla resultante y el procesamiento de la mezcla de gránulos, luego de la adición de auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o centros de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, preparaciones de celulosa y rellenos. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes. Se conocen ingredientes farmacéuticamente aceptables para los diversos tipos de formulación 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 microbianos, antioxidantes y portadores para los diversos tipos de formulación.

20 Cuando se administra oralmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, la composición se suele encontrar en forma de una formulación sólida (por ejemplo, comprimido, cápsula, píldora, polvo o pastilla) o una formulación líquida (por ejemplo, jarabe, elixir, solución o suspensión acuosa).

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 alrededor de 1 a alrededor de 95 % de compuesto y preferentemente, de alrededor de 15 a alrededor de 90 % de compuesto.

25 Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, se puede agregar un líquido funcional y/o un portador líquido, tal como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición también puede contener solución salina fisiológica, soluciones de alcoholes de azúcares, dextrosa u otras soluciones de sacarosa, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, la composición puede contener alrededor de 0.5 a alrededor de 90 % en peso de un compuesto descrito en la presente y preferentemente, alrededor de 1 a alrededor de 50 % de un compuesto descrito en la presente. En una modalidad contemplada, el portador líquido es no acuoso o sustancialmente no acuoso. En el caso de administración en forma líquida, la composición se puede suministrar como una formulación sólida de disolución rápida para disolución o suspensión inmediatamente antes de la administración.

30 Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la siguiente mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición se encuentra en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos. Los expertos en la técnica podrán preparar dichas soluciones parenteralmente aceptables con debida atención a pH, isotonicidad, estabilidad y similares. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea suele contener, además de un compuesto descrito en la presente, un vehículo isotónico. Tales 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, estas preparaciones pueden contener opcionalmente un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

35 Las composiciones inyectables pueden incluir soluciones acuosas, suspensiones o dispersiones estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones, suspensiones o dispersiones inyectables estériles. En todas las modalidades, la forma debe ser estéril y debe ser lo suficientemente fluida como para que sea posible su administración con una jeringa. Se debe mantener 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 solvente 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 modalidad contemplada, el portador no es acuoso o es sustancialmente no acuoso. Es posible mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario del compuesto en la modalidad de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchas modalidades, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

55 Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad necesaria en el solvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y



los demás ingredientes necesarios de los mencionados anteriormente. En la modalidad 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 ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada en condiciones estériles de este.

- 5 También se pueden preparar formulaciones de liberación lenta o liberación sostenida para lograr una liberación controlada del compuesto activo en contacto con los fluidos corporales en el tracto gastrointestinal y para proveer 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, el enfoque de liberación lenta puede mejorar la absorción mediante vías saturables o limitantes en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, el compuesto se puede insertar 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 inserción 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 microgotas emulsionadas a través de tecnologías de revestimiento con emulsión o dispersión conocidas.
- 10
- 15 Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se proveen de forma conveniente en forma de presentación en aerosol en empaques presurizados o un nebulizador con un propelente adecuado. En la modalidad de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosificación al proveer una válvula para proveer una cantidad medida. Por ejemplo, las cápsulas y cartuchos de gelatina para usarse en un inhalador o insuflador se pueden formular de forma que contengan una mezcla del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 20

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular para administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua). Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas de dosificación unitarias (por ejemplo, en ampollas o en recipientes para dosis múltiples) con un conservante agregado. Las composiciones pueden adoptar formas de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión.

25

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 de inyección oleosas apropiadas. Los vehículos o solventes lipofílicos adecuados incluyen aceites oleosos 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 concentradas. De manera alternativa, una composición de la presente se puede encontrar en forma de polvo a integrar con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril) antes de su uso.

30

Los compuestos descritos en la presente 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 que se describieron anteriormente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales 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 hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

35

40

En particular, un compuesto descrito en la presente se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o una mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Un compuesto también se puede inyectar por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. En el caso de administración parenteral, es mejor utilizar el compuesto en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o alcoholes de azúcares, tales como manitol o glucosa para que la solución sea isotónica en sangre.

45

50

En caso de uso veterinario, un compuesto descrito en la presente se administra como una formulación adecuada aceptable conforme a la práctica veterinaria habitual. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la vía de administración más adecuados para un animal en particular.

En algunas modalidades, se pueden empaquetar en un kit todos los componentes necesarios para el tratamiento de un trastorno vinculado a KRAS con un compuesto tal como se describe en la presente ya sea solo o en combinación con otro agente o intervención tradicionalmente utilizados para el tratamiento de tal enfermedad. Específicamente, la presente invención provee un kit a utilizar en la intervención terapéutica de la enfermedad que comprende un conjunto de medicamentos empaquetados que incluye el compuesto descrito en la presente, así como amortiguadores y otros componentes para preparar formas de dichos medicamentos que se pueden administrar, y/o dispositivos para

55

administrar dichos medicamentos, y/o cualesquiera agentes que se utilizan en terapias combinadas con el compuesto descrito en la presente, y/o instrucciones para el tratamiento de la enfermedad empaquetadas con los medicamentos. Las instrucciones se pueden encontrar en cualquier medio tangible, tal como papel impreso o un medio magnético u óptico legible por computadora, o como instrucciones que hacen referencia a una fuente de datos informática remota, tal como una página web a la que se accede a través de internet.

Una «cantidad terapéuticamente eficaz» significa una cantidad eficaz para tratar o prevenir el desarrollo de síntomas o para aliviar los síntomas existentes en el sujeto en tratamiento. La determinación de las cantidades eficaces se encuentra dentro de la competencia del experto en la técnica, en especial en vista de la descripción detallada proporcionada en la presente. En general, una «dosis terapéuticamente eficaz» hace referencia a la cantidad del compuesto que logra el efecto deseado. Por ejemplo, en una modalidad preferida, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente reduce la actividad de KRAS al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 % o al menos 90 % en comparación con el control.

La cantidad de compuesto administrado puede depender del sujeto que se trata, la edad, estado de salud, sexo y 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 dosificación también puede depender de los efectos farmacodinámicos sobre las presiones arteriales de oxígeno. Sin embargo, la dosis más preferida se puede adaptar al sujeto individual, tal como lo entienda y lo determine un experto en la técnica, sin experimentación indebida. Esto suele implicar 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 la presente, por ejemplo, dosis usuales de los compuestos de la presente invención pueden ser alrededor de 0.05 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, por ejemplo, alrededor de 0.05 mg/kg, alrededor de 0.08 mg/kg, alrededor de 0.1 mg/kg, alrededor de 0.2 mg/kg, alrededor de 0.3 mg/kg, alrededor de 0.4 mg/kg o alrededor de 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, alrededor de 2.5 mg/día (0.5 mg/kg x 5 kg) a alrededor de 5000 mg/día (50 mg/kg x 100kg). Por ejemplo, las dosis de los compuestos pueden ser alrededor de 0.1 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, alrededor de 0.05 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día, alrededor de 0.05 mg/kg/día a alrededor de 5 mg/kg/día, alrededor de 0.05 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0.07 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0.09 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0.05 mg/kg/día a alrededor de 0.1 mg/kg/día, alrededor de 0.1 mg/kg/día a alrededor de 1 mg/kg/día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 5 mg/kg/día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 3 mg/día a alrededor de 500 mg/día, alrededor de 5 mg/día a alrededor de 250 mg/día, alrededor de 10 mg/día a alrededor de 100 mg/día, alrededor de 3 mg/día a alrededor de 10 mg/día, o alrededor de 100 mg/día a alrededor de 250 mg/día. Tales dosis se pueden administrar en una única dosis o se pueden dividir en múltiples dosis.

#### Métodos de uso de inhibidores de KRAS G12C

La presente descripción provee un método para inhibir la señalización celular mediada por RAS que comprende poner una célula en contacto con una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente. La inhibición de la transducción de señal mediada por RAS se puede evaluar y demostrar mediante una amplia variedad de vías conocidas en la técnica. Ejemplos no taxativos 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 Koff de GTP o una reducción de 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, de modo no taxativo, Raf. Se pueden utilizar kits y ensayos comercialmente disponibles para determinar uno o más de lo anterior.

La descripción también provee compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente descripción para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones que incluyen, de modo no taxativo, afecciones que implican mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS (por ejemplo, cáncer).

En algunas modalidades, una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas precedentes que comprende un compuesto tal como se describe en la presente para uso en el tratamiento del cáncer a un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS media el cáncer. En varias modalidades, el cáncer es cáncer pancreático, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides y cáncer de los conductos biliares.

En algunas modalidades, la descripción provee compuestos para su uso en el tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita, en el que dicho tratamiento 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 la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 Los compuestos descritos inhiben el crecimiento celular independiente del anclaje y, por consiguiente, es posible que inhiban la metástasis tumoral. Por consiguiente, en otra modalidad, los compuestos descritos se proveen para su uso en el tratamiento de la inhibición de la metástasis tumoral, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente.

10 También se han identificado mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS en neoplasias malignas hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan la sangre, médula ósea y/o ganglios linfáticos). Por consiguiente, determinadas modalidades se enfocan en los compuestos descritos (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica. Tales neoplasias malignas incluyen, de modo no taxativo, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos que se describen en la presente se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMoL) y/u otras leucemias. En otras modalidades, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas tales como todos los subtipos de linfoma hodgkiniano o linfoma no hodgkiniano. En varias modalidades, los compuestos son para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas de células plasmáticas, tales como mieloma múltiple, linfoma de célula del manto y macroglobulinemia de Waldenstrom.

15 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 mutación putativa. Se conoce en la técnica la secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humana de tipo salvaje (por ejemplo, n.º de acceso NP203524).

20 Los expertos en la técnica conocen métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de KRAS, HRAS o NRAS. Tales métodos incluyen, de modo no taxativo, ensayos de polimorfismo de longitud de fragmento de restricción y reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RFLP), polimorfismo de conformación de cadena simple 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 modalidades, 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 modalidades, 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.

25 Los expertos en la técnica conocen métodos para detectar una mutación en una proteína KRAS, HRAS o NRAS. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, 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 proteica y Western blot, y secuenciación de péptidos directa.

30 Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS puede utilizar una variedad de muestras. En algunas modalidades, la muestra se toma de un sujeto con un tumor o cáncer. En algunas modalidades, la muestra es una muestra de tumor/cáncer fresca. En algunas modalidades, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunas modalidades, la muestra es una muestra incrustada en parafina y fijada con formalina. En algunas modalidades, la muestra es una muestra de células tumorales circulantes (CTC). En algunas modalidades, la muestra se procesa en un lisado celular. En algunas modalidades, la muestra se procesa en ADN o ARN.

35 La descripción también hace referencia a los compuestos descritos para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, tal uso hace referencia al tratamiento de un sujeto que padece de un cáncer tal como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres vinculados al SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoideo atípico, carcinoma de células, cáncer de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer óseo, glioma del tallo encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, tumor teratoideo atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mileoproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma de linfocitos T cutáneo, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneal, tumor de células germinales extragonadal, cáncer ocular, histiocitoma fibrosa de huesos, cáncer de

vejiga, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer hepático, linfoma hodgkiniano, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de islotes, tumores neuroendócrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular in situ (LCIS), cáncer pulmonar, linfoma, cáncer de células escamosas metastásico de cuello con tumor primario oculto, carcinoma de línea media del tracto, cáncer bucal, síndromes de neoplasia endócrina múltiple, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno óseo y osteosarcoma, cáncer de senos paranasales y cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC), cáncer oral, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de senos paranasales y cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer pulmonar microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales durante la infancia, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar o cáncer de inducción viral. En algunas modalidades, tal tratamiento hace referencia a un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)) o restenosis.

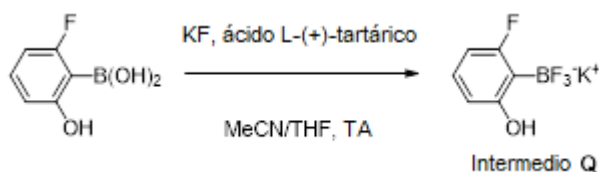
En algunas modalidades, el tratamiento se enfoca en el tratamiento de cánceres pulmonares que comprende la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriormente descritos (o una composición farmacéutica que los comprende) a un sujeto que lo necesita. En determinadas modalidades, 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 modalidades, el cáncer de pulmón es un carcinoma pulmonar microcítico. Otros cánceres pulmonares que se pueden tratar con los compuestos descritos incluyen, de modo no taxativo, tumores glandulares, tumores carcinoideos y carcinomas no diferenciados.

La descripción también provee métodos para modular la actividad de proteínas KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C mediante el contacto de la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción. La modulación puede ser la inhibición o la activación de la actividad de la proteína. En algunas modalidades, la descripción provee métodos para inhibir la actividad proteica mediante el contacto de proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción en solución. En algunas modalidades, la descripción provee métodos para inhibir la actividad proteica de KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C mediante el contacto de una célula, tejido u órgano que expresa la proteína de interés. En algunas modalidades, la descripción provee métodos para inhibir la actividad proteica en sujetos que incluyen, de modo no taxativo, roedores y mamíferos (por ejemplo, seres humanos) mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción. En algunas modalidades, el porcentaje de modulación excede el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En algunas modalidades, el porcentaje de inhibición excede el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %.

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

## Ejemplos

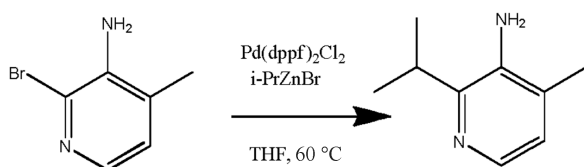
## Preparación de los intermedios Q y R:



5 **Trifluoroborato de (2-fluoro-6-hidroxifenil)potasio (Intermedio Q).** Se agregó una solución de fluoruro de potasio (44.7 g, 770 mmol) en agua (75 mL) a una suspensión de ácido(2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (30 g, 192 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA, EUA) en acetonitrilo (750 mL). La mezcla se agitó durante 2 minutos y luego se agregó una solución de ácido L-(+)-tartárico (72.2 g, 481 mmol) en THF (375 mL) en un periodo de 10 minutos mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó vigorosamente con un agitador mecánico durante 1 hora y luego se filtró la suspensión resultante y los sólidos filtrados se lavaron con una pequeña cantidad de THF. Los sólidos se descartaron y el filtrado se concentró parcialmente hasta que los sólidos comenzaron a precipitarse de la solución. Luego se enfrió la mezcla a -20 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se calentó lentamente y se agregó 2-propanol (20 mL). La suspensión resultante se filtró y los sólidos filtrados se lavaron con 2-propanol. El filtrado se concentró parcialmente otra vez hasta que se formó una suspensión y luego se enfrió a -20 °C y se agitó por 20 minutos adicionales. La suspensión resultante se diluyó con 2-propanol y se filtró y los sólidos filtrados se lavaron con 2-propanol. Los dos lotes de sólidos se combinaron para proporcionar trifluoroborato de (2-fluoro-6-hidroxifenil)potasio (**Intermedio Q**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.07 (c, *J* = 14.7 Hz, 1 H) 6.93 (c, *J* = 7.5 Hz, 1 H) 6.30-6.38 (m, 2 H).

10

15

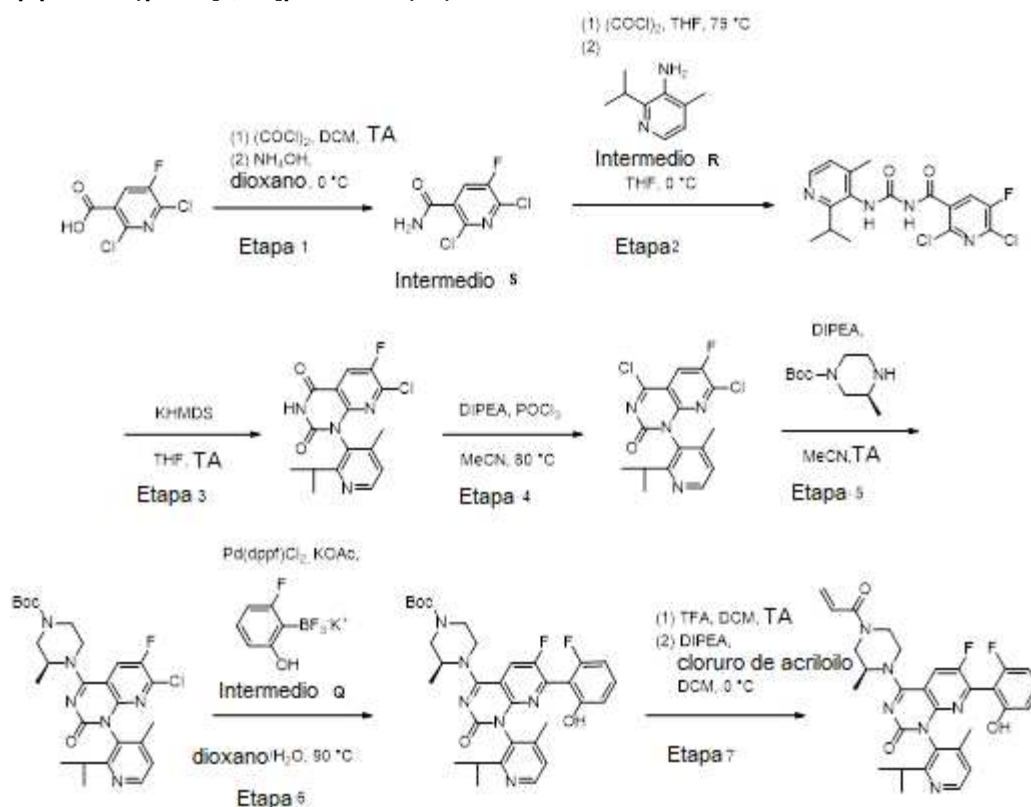


20 **2-Isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Intermedio R).** Se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en complejo con diclorometano (79 mg, 0.10 mmol) a una suspensión de 3-amino-2-bromo-4-picolina (360 mg, 1.9 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA, EUA) en THF (4 mL). La suspensión resultante se desoxigenó con argón durante 2 minutos y luego se agregó bromuro de 2-propilcinc (solución 0.5 M en THF, 5.40 mL, 2.7 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) La solución resultante se calentó a 60 °C durante 17 horas, luego se dejó de calentar y se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y solución 1 N de NaOH (20 mL) y luego se extrajo con EtoAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM al 0-15 %) para proporcionar 2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.72 (s a, 2 H), 3.14-3.25 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H). *m/z* (ESI, ion positivo): 151.1 (M+H)<sup>+</sup>.

25

30

## Ejemplo 1

**6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.**

**Etapa 1: 2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida (Intermedio S).** Se agregó cloruro de oxalilo (solución 2 M en DCM, 11.9 mL, 23.8 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF (0.05 mL), a una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (4.0 g, 19.1 mmol, AstaTech Inc., Bristol, PA) en diclorometano (48 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (48 mL) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se agregó una solución de hidróxido de amonio (base de  $\text{NH}_3$  28.0-30 %, 3.6 mL, 28.6 mmol) lentamente mediante jeringa. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se diluyó con una mezcla 1:1 de EtOAc/Heptano y se agitó durante 5 minutos y luego se filtró. Los sólidos filtrados se descartaron y el agua madre restante se concentró de manera parcial hasta la mitad del volumen y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con heptano y se secaron en un horno a presión reducida ( $45^\circ\text{C}$ ) durante la noche para proporcionar 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.23 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H) 8.09 (s a, 1 H) 7.93 (s a, 1 H).  $m/z$  (ESI, ion positivo): 210.9 (M+H) $^+$ .

**Etapa 2: 2,6-Dicloro-5-fluoro-N-((2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida.** Se agregó cloruro de oxalilo (solución 2 M en DCM, 14.4 mL, 28.8 mmol) lentamente mediante jeringa a una suspensión helada de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (Intermedio S, 5.0 g, 23.9 mmol) en THF (20 mL). La mezcla resultante se calentó a  $75^\circ\text{C}$  durante 1 hora, luego se dejó de calentar y la reacción se concentró a hasta la mitad del volumen. Luego de enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó THF (20 mL), seguido de una solución de 2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (Intermedio R, 3.59 g, 23.92 mmol) en THF (10 mL), gota a gota mediante cánula. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora y luego se inactivó con una mezcla 1:1 de salmuera y cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 2,6-dicloro-5-fluoro-N-((2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.  $m/z$  (ESI, ion positivo): 385.1 (M+H) $^+$ .

**Etapa 3: 7-Cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.** Se agregó KHMDS (solución 1 M en THF, 50.2 mL, 50.2 mmol) lentamente mediante jeringa a una solución helada de 2,6-dicloro-5-fluoro-N-((2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida (9.2 g, 24.0 mmol) en THF (40 mL). Se retiró el baño helado y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/EtOH/heptano 3:1 al 0-50 %) para proporcionar 7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.27 (s a, 1H), 8.48-8.55 (m, 2 H), 7.29 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 2.87 (quin,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 1.99-2.06 (m, 3 H), 1.09 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 1.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H).  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: -126.90 (s, 1 F). *m/z* (ESI, ion positivo): 349.1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 4: 4,7-Dicloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona.** Se agregó oxocloruro de fósforo (1.63 mL, 17.5 mmol) gota a gota mediante jeringa a una solución de 7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (4.7 g, 13.5 mmol) y DIPEA (3.5 mL, 20.2 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 4,7-dicloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. Este material se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. *m/z* (ESI, ion positivo): 367.1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 5: 4-(7-Cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo.** Se agregó DIPEA (7.1 mL, 40.3 mmol), seguido de piperazina de (S)-4-*N*-Boc-2-metilo (3.23 g, 16.1 mmol, Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA, EUA) a una solución helada de 4,7-dicloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (13.5 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, luego se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y EtOAc (300 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos adicionales, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con más EtOAc (1 vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc/heptano al 0-50 %) para proporcionar 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo. *m/z* (ESI, ion positivo): 531.2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 6: 4-(6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (3S)-*terc*-butilo.** Se desgasificó una mezcla de 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (4.3 g, 8.1 mmol), trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (**Intermedio Q**, 2.9 g, 10.5 mmol), acetato de potasio (3.2 g, 32.4 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano (661 mg, 0.81 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) con nitrógeno durante 1 minuto. Se agregó agua desoxigenada (14 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 hora. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso semisaturado y se extrajo con EtOAc (2 veces) y DCM (1 vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc-EtOH/heptano 3:1 al 0-60 %) para proporcionar 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (3S)-*terc*-butilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.19 (s a, 1 H), 8.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J* = 12.5, 9.2 Hz, 1 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.68 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 4.77-4.98 (m, 1 H), 4.24 (t a, *J* = 14.2 Hz, 1 H), 3.93-4.08 (m, 1 H), 3.84 (d a, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 3.52-3.75 (m, 1 H), 3.07-3.28 (m, 1 H), 2.62-2.74 (m, 1 H), 1.86-1.93 (m, 3 H), 1.43-1.48 (m, 9 H), 1.35 (dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz, 3 H), 1.26-1.32 (m, 1 H), 1.07 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 3 H), 0.93 (dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 3 H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: -115.65 (s, 1 F), -128.62 (s, 1 F). *m/z* (ESI, ion positivo): 607.3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 7: 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona.** Se agregó ácido trifluoroacético (25 mL, 324 mmol) a una solución de 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (3S)-*terc*-butilo (6.3 g, 10.4 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. Se disolvió el residuo en DCM (30 mL), se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con DIPEA (7.3 mL, 41.7 mmol) y una solución de cloruro de acrililoilo (0.849 mL, 10.4 mmol) en DCM (3 mL); agregado gota a gota mediante jeringa. La reacción resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos, luego se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso semisaturado y se extrajo con DCM (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: EtOAc-EtOH/heptano 3:1 al 0-100 %) para proporcionar 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.20 (s, 1 H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.24-8.34 (m, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 6.87 (td, *J* = 16.3, 11.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.69 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.21 (d a, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 5.74-5.80 (m, 1 H), 4.91 (s a, 1 H), 4.23-4.45 (m, 2 H), 3.97-4.21 (m, 1 H), 3.44-3.79 (m, 2 H), 3.11-3.31 (m, 1 H), 2.67-2.77 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm -115.64 (s, 1 F), -128.63 (s, 1 F). *m/z* (ESI, ion positivo): 561.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Tabla 2: Ejemplos de compuestos separados que incluyen estereoisómeros, algunos de los cuales son atropisómeros.

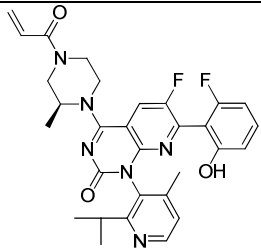
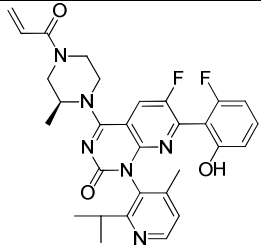
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémica/condiciones de separación
1-1	 <p>1.º isómero en eluir</p>	6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	<b>1</b> / <b>SFC</b> (Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 µm, 55% MeOH/CO <sub>2</sub> , 120 g/min, 10.3 MPa (103 bar)).
1-2	 <p>2.º isómero en eluir</p>	6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	<b>1</b> / <b>SFC</b> (Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 µm, 55% MeOH/CO <sub>2</sub> , 120 g/min, 10.3 MPa (103 bar)).

Tabla 3: Datos analíticos para ejemplos individuales

1-1	561.2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10.20 (s, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.24-8.34 (m, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 6.87 (td, <i>J</i> = 16.3, 11.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.69 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.21 (d a, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1 H), 5.74-5.80 (m, 1 H), 4.91 (s a, 1 H), 4.23-4.45 (m, 2 H), 3.97-4.21 (m, 1 H), 3.44-3.79 (m, 2 H), 3.11-3.31 (m, 1 H), 2.67-2.77 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H).
1-2	561.2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10.20 (s, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.24-8.34 (m, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 6.87 (td, <i>J</i> = 16.3, 11.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.69 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 6.21 (d a, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1 H), 5.74-5.80 (m, 1 H), 4.91-4.99 (s a, 1 H), 4.23-4.45 (m, 2 H), 3.97-4.21 (m, 1 H), 3.44-3.79 (m, 2 H), 3.11-3.31 (m, 1 H), 2.67-2.77 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H).



**Datos de ensayos biológicos**

**Ensayo de intercambio de nucleótidos** acoplados: Se preincubó proteína KRAS unida a GDP (aa 1-169), que contenía tanto sustituciones de aminoácidos G12C y C118A como un marcador His del extremo N, con una titulación del compuesto de respuesta a la dosis durante 5 minutos en amortiguador de ensayo (HEPES 25 mM pH,7.4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y Triton X-100 al 0.01 %). Luego de la preincubación del compuesto, se agregaron proteína SOS purificada (aa 564-1049) y GTP (Roche 10106399001) a los pocillos de ensayo y se incubaron durante 30 minutos adicionales. Para determinar el alcance de la inhibición del intercambio de nucleótidos mediado por SOS, se agregaron 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 del ensayo y se incubaron durante 5 minutos. Luego las placas del ensayo se leyeron en un PerkinElmer EnVision Multilabel Reader, utilizando tecnología AlphaScreen® y la información se analizó utilizando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de IC<sub>50</sub>.

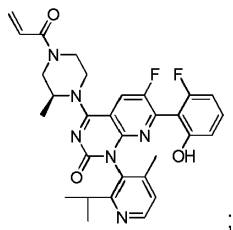
**Ensayo Fosfo-ERK1/2 MSD:** Se cultivaron células MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) y A549 (ATCC® CCL-185™) en medio RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093) que contenía suero fetal bovino al 10 % (ThermoFisher Scientific 16000044) y penicilina-estreptomicina-glutamina 1 vez (ThermoFisher Scientific 10378016). Dieciséis horas antes del tratamiento con compuesto, se sembraron células MIA PaCa-2 o A549 en placas de cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de 25 000 células/pocillo y se incubaron a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Se diluyó una titulación de compuesto de respuesta a la dosis en medio de cultivo, se agregó a pocillos adecuados de una placa de cultivo celular y luego se incubó a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante 2 horas. Luego del tratamiento con compuesto, las células se estimularon con EGF 10 ng/mL (Roche 11376454001) durante 10 minutos, se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco helada, sin Ca<sup>2+</sup> ni Mg<sup>2+</sup> (ThermoFisher Scientific 14190144) y luego se lisaron con amortiguador RIPA (Tris-HCl 50 mM pH 7.5, Igepal al 1 %, desoxicolato de sodio al 0.5 %, NaCl 150 mM y dodecilsulfato sódico al 0.5 %) que contenía inhibidores de la proteasa (Roche 4693132001) e inhibidores de la fosfatasa (Roche 4906837001). Se ensayó 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. Luego las placas se leyeron en un Meso Scale Discovery Sector Imager 6000 y la información se analizó utilizando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de IC<sub>50</sub>.

**Tabla 4: Actividad celular y bioquímica de los compuestos**

N.º de ej.	IC <sub>50</sub> de intercambio acoplado (µM)	IC <sub>50</sub> p-ERK (MIA PaCa-2, µM)	IC <sub>50</sub> p-ERK (A549, µM)
1	0.136	0.085	-
1-1	0.093	0.072	-
1-2	1.39	1.66	-

## REIVINDICACIONES

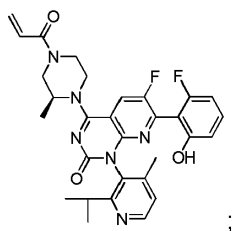
1. 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona que tiene la siguiente estructura química



5

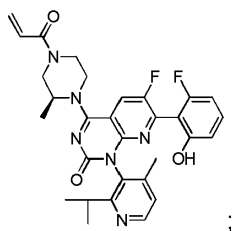
o un atropisómero de esta, una sal farmacéuticamente aceptable de esta o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de esta.

10 2. 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, según la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura química



o un atropisómero de esta o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de esta.

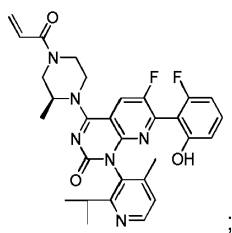
15 3. Atropisómero 1 de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, según la reivindicación 2, que tiene la siguiente estructura química



20

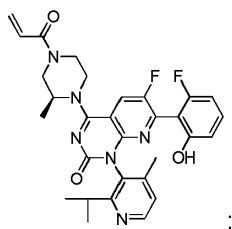
que corresponde al 1.<sup>er</sup> isómero en eluir que se puede obtener separando los atropisómeros con cromatografía de fluidos supercríticos aplicando Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 µm, 55% de MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 g/min, 10.3 MPa (103 bar), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 4. Atropisómero 1 de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, según la reivindicación 2, que tiene la siguiente estructura química



que corresponde al 1.º isómero en eluir que se puede obtener separando los atropisómeros con cromatografía de fluidos supercríticos aplicando Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 µm, 55% de MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 g/min, 10.3 MPa (103 bar).

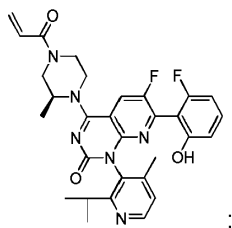
5. Atropisómero 2 de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxiifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, según la reivindicación 2, que tiene la siguiente estructura química



10

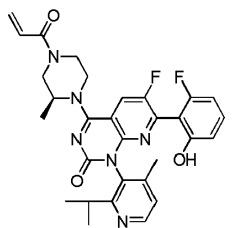
que corresponde al 2.º isómero en eluir que se puede obtener separando los atropisómeros con cromatografía de fluidos supercríticos aplicando Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 µm, 55% de MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 g/min, 10.3 MPa (103 bar), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. Atropisómero 2 de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxiifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pyrido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, según la reivindicación 2, que tiene la siguiente estructura química



- 20 que corresponde al 2.º isómero en eluir que se puede obtener separando los atropisómeros con cromatografía de fluidos supercríticos aplicando Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 µm, 55% de MeOH/CO<sub>2</sub>, 120 g/min, 10.3 MPa (103 bar).

7. 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxiifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, según la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura química

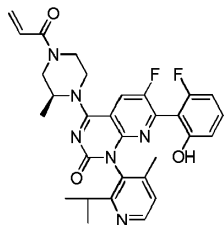


25

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

8. 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, según la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura química

5



9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 y 7 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

10 10. Una formulación farmacéutica que comprende cualesquiera uno o más de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un método in vitro de inhibición de KRAS G12C en una célula, el que comprende poner la célula en contacto con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la formulación de la reivindicación 10.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.

15 13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12 en el tratamiento de cáncer.

14. El compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el cáncer es una neoplasia maligna hematológica, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer endometrial, cáncer de apéndice, cáncer de piel, melanoma intraocular o cáncer colorrectal.

15. El compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer es un cáncer de pulmón no microcítico.

20 16. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que el cáncer es un cáncer con KRAS G12C mutada.