

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 826 443**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 295/185 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2015 PCT/US2015/052349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16049524**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2015 E 15784184 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020 EP 3197870**

54 Título: **Inhibidores de proteínas mutantes KRAS G12C**

30 Prioridad:

25.09.2014 US 201462055188 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LI, LIANSHENG;
FENG, JUN;
REN, PINGDA y
LIU, YI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 826 443 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 proteínas mutantes KRAS G12C

5 **Campo técnico**

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

10 **Descripción de la técnica relacionada**

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

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

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

Las mutaciones en cualquiera de las tres isoformas principales de los genes de RAS (HRAS, NRAS, o KRAS) están entre los acontecimientos más frecuentes en la tumorigénesis humana. Se ha descubierto que aproximadamente el 30 % de todos los tumores humanos portan alguna mutación en los genes de RAS. Notablemente, Las mutaciones de KRAS se detectan en el 25-30 % de los tumores. En comparación, las tasas de mutación oncogénica que ocurren en los miembros de las familias NRAS y HRAS son mucho más bajas (8 % y 3 % respectivamente). Las mutaciones de KRAS más frecuentes se encuentran en los restos G12 y G13 en el bucle P y en el resto Q61.

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

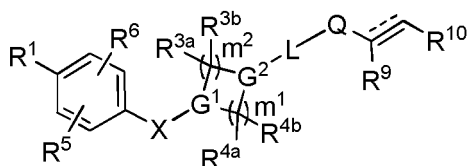
El documento US 2011/0230476 se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la quinasa PI3 y composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos y métodos de uso de dichas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

En consecuencia, si bien se ha avanzado en este campo, existe la necesidad en la técnica de compuestos y métodos mejorados para el tratamiento del cáncer, por ejemplo por inhibición de KRAS, HRAS o NRAS. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona ventajas relacionadas adicionales.

65 **Breve resumen**

En resumen, la presente invención proporciona compuestos, incluyendo estereoisómeros, sales farmacéuticamente

- aceptables, tautómeros y profármacos de los mismos, que son capaces de modular las proteínas KRAS, HRAS y/o NRAS mutantes G12C. En algunos casos, los compuestos actúan como electrófilos que son capaces de formar un enlace covalente con el resto de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C mutante. También se proporcionan métodos de uso de dichos compuestos para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, tales como cáncer. En una realización, la presente invención proporciona compuestos que tienen la siguiente estructura (Ia''):



(Ia'')

- o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, profármaco o estereoisómero de los mismos, en la que G¹ y G² sin N; L es un enlace; X es un enlace o CH₂; R¹ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con -OH, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halógenos; R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, H; R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, H; R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, -OH, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o aminocarbonilo; m¹ y m² son cada uno 2; ≡ representa un doble enlace; Q es -C(=O)-; R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; y en la que el profármaco se selecciona de entre derivados acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina, y en la que alquilo C₁-C₆ se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado, que tiene de uno a seis átomos de carbono; alcoxi C₁-C₆ se refiere a un radical de fórmula -OR_a en la que R_a es un radical alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono como se ha definido anteriormente; arilo se refiere a un radical de sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; y heteroarilo se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos anteriores de Estructura (Ia'') y un vehículo farmacéuticamente aceptable también se proporcionan en varias otras realizaciones.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera o más de los compuestos de estructura (Ia'') a un sujeto que lo necesite.

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

- determinar si el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C; y
si se determina que el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C, después, administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera o más compuestos de estructura (Ia'').

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

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

- La figura 1 ilustra la actividad enzimática de RAS.
La figura 2 representa una ruta de transducción de señal para RAS.
La figura 3 muestra algunos oncogenes comunes, sus respectivos tipos de tumores y frecuencias de mutación acumuladas (todos los tumores).

55 Descripción detallada

En la siguiente descripción, se exponen determinados detalles específicos con el fin de proporcionar un conocimiento

exhaustivo de varias realizaciones de la invención.

A no ser que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variaciones, tal como, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido amplio e inclusivo, es decir, como "que incluye, pero sin limitaciones".

La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización" o "realización" significa que un rasgo particular, estructura o característica particular descrita junto con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una realización" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refieren todas necesariamente a la misma realización. Adicionalmente, los rasgos particulares, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente el experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la forma singular "un", "uno/a", "el/la" y incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

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

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

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

"Carboxi" o "carboxilo" se refiere al radical $-CO_2H$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Guanidinilo" se refiere al radical de la forma $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$, en la que R_a , R_b , R_c y R_d son independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical $-OH$.

"Imino" se refiere al sustituyente $=NH$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al sustituyente $=O$.

"Tioxo" se refiere al sustituyente $=S$.

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

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, consistente únicamente en carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno y *n*-butinileno. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble y al grupo radical a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenilo está opcionalmente sustituida.

"Alquilocicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ en la que R_b es una cadena cicloalquilo como se define en el presente documento y R_d es un radical alquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

- "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. "Amidinilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente amidinilo en el grupo alquilo. "Guanidinilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente guanidinilo en el grupo alquilo. "Alquilcarbonilaminilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente alquilcarbonilaminilo en el grupo alquilo. "Heterociclilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente heterociclilo en el grupo alquilo. "Heteroarilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente heteroarilo en el grupo alquilo.
- 5
- 10 "Aminilalquiloxi" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente de la forma $-NR_aR_b$, donde cada R_a y R_b son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , en el grupo alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi, amidinilalquiloxi, guanidinilalquiloxi, alquilcarbonilaminilo, heterociclilalquiloxi, heteroarilalquiloxi y/o aminilalquiloxi está opcionalmente sustituido.
- 15 "Alcoxialquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bOR_a$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquileo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxialquilo está opcionalmente sustituido.
- 20 "Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxicarbonilo está opcionalmente sustituido.
- 25 "Ariloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un arilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo ariloxi está opcionalmente sustituido.
- "Alquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, de manera independiente, un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. Un grupo "haloalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente halógeno en el grupo alquilo. Un grupo "hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente hidroxilo en el grupo alquilo. Un grupo "amidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente amidinilo en el grupo alquilo. Un grupo "guanidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente guanidinilo en el grupo alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo y/o guanidinilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.
- 30
- 35
- "Aminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente aminilo ($-NR_aR_b$ en el que R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6). El sustituyente aminilo puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilalquilo está opcionalmente sustituido.
- 40
- "Aminilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_aR_b$ en la que R_a es H o alquilo C_1-C_6 y R_b es aminilalquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.
- 45
- "Alquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NH(C=O)R_a$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido. Un alquenilcarbonilaminilo es un alquilcarbonilaminilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Un grupo alquenilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido.
- 50
- "Alquilaminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente alquilaminilo. El sustituyente alquilaminilo puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilalquilo está opcionalmente sustituido.
- 55
- "Aminilcarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(=O)NH_2$. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.
- 60
- "Alquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(=O)NR_aR_b$, donde cada R_a y R_b son independientemente H o alquilo, con la condición de que al menos uno de R_a o R_b sea alquilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.
- 65
- "Aminilcarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cC(=O)NR_aR_b$, donde cada R_a y R_b son independientemente H o alquilo y R_c es alquileo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilalquilo está opcionalmente sustituido.

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

5 "Ariilo" se refiere a un radical de sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical ariilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los radicales ariilo incluyen radicales ariilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales ariilo que están opcionalmente sustituidos.

15 "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales ariilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo y difenilmetilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo está opcionalmente sustituido.

20 "Carboxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es un grupo carboxi como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el grupo carboxialquilo está opcionalmente sustituido.

25 "Cianoalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es un grupo ciano como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cianoalquilo está opcionalmente sustituido.

30 "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarburo estable no aromático monocíclico o policíclico que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbomilo, decalinilo y 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. Un "cicloalquenilo" es un cicloalquilo que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro del anillo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo (o cicloalquenilo) está opcionalmente sustituido.

40 "Cianocicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de cicloalquileo y R_c es un grupo ciano como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cianocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

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

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

50 "Condensado" se refiere a cualquier estructura anular descrita en el presente documento que está condensada con una estructura anular existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura anular existente que se vuelve parte del anillo heterociclilo condensado o el anillo heteroarilo condensado puede reemplazarse por un átomo de nitrógeno.

55 "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

60 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,2-dibromoetilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

65 "Haloalcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical haloalquilo como se define en el presente documento que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que

consiste en de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o enlazados por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo están
 5 opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo,
 10 tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva. "Heterociclioxi" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de oxígeno (-O-). "Heterocicliaminilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de nitrógeno (-NR_a-, donde R_a es H o alquilo C₁-C₆). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo, heterociclioxi y/o heterocicliaminilo
 15 está opcionalmente sustituido.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva,
 20 un grupo N-heterociclilo se sustituye opcionalmente.

"Heterocicli'alquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_e en la que R_b es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterocicli'alquilo
 25 está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o enlazados por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar
 30 opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). "Heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un enlace de oxígeno (-O-). "Heteroarilaminilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula
 45 a través de un enlace de nitrógeno (-NR_a-, donde R_a es H o alquilo C₁-C₆). A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo, heteroariloxi y/o heteroarilaminilo está opcionalmente sustituido.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo N-heteroarilo está opcionalmente sustituido.
 50

"Heteroaril'alquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_f en el que R_b es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroaril'alquilo está opcionalmente sustituido.
 55

"Hidroxil'alquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente hidroxilo. El sustituyente -OH puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo hidroxil'alquilo está opcionalmente sustituido.
 60

"Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -SR_a en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo está opcionalmente sustituido.
 65

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo,

alquilo, alquileo, alquilocicloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, ariloxi, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilcicloalquilalquilo, tionalquilo, arilo, aralquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cianocicloalquilo, cicloalquilaminilcarbonilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo) en los que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a átomos distintos de hidrógeno, tal como: un átomo de halógeno, tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos, tal como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos, tal como grupos tiol, grupos tionalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfoxido; un átomo de nitrógeno en grupos, tal como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos, tal como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de un orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) a un heteroátomo, tal como oxígeno en oxo, carbonilo, carboxilo y grupos éster; y nitrógeno en grupos, tal como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilaminilo, tionalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa adicionalmente cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace a un grupo aminilo, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilaminilo, tionalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes anteriores.

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

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad de un compuesto como se describe en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista, que incluye el tratamiento de la enfermedad, como se define más adelante. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación de tratamiento pretendida (*in vivo*) o el sujeto y la enfermedad que se está tratando, por ejemplo, del peso y de la edad del sujeto, la gravedad de la afección de la enfermedad, la forma de administración, que puede determinar fácilmente el experto en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, por ejemplo, reducción de la adhesión plaquetaria y/o la migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si se administra en combinación con otros compuestos, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración física en el que se transporta el compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" se refiere a un abordaje para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o afección médica que incluye un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o el alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el sujeto, independientemente de que el paciente pueda seguir afectado por el trastorno subyacente. En determinadas realizaciones, para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un sujeto que presente uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

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

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

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases.

5 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, 10 ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 15 naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido undecilénico.

20 "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio. Son sales inorgánicas preferidas, las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas 25 de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, 30 teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina y resinas de poliamina. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

35 Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan indistintamente y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína, tal como KRAS, HRAS o NRAS G12C. En consecuencia, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Aunque los antagonistas preferidos en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana al interactuar con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es miembro la 40 proteína diana también se incluyen específicamente en esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada con el desarrollo, el crecimiento o la propagación de un tumor.

45 El término "agonista", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o mejorar una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína diana. En consecuencia, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Aunque los agonistas preferidos en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido diana mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es miembro el polipéptido diana también se 50 incluyen específicamente en esta definición.

55 Tal como se usa en el presente documento, "agente" o "agente biológicamente activo" se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico u otro resto. Los ejemplos incluyen una molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un hidrato de carbono, una toxina o un compuesto quimioterapéutico. Se pueden sintetizar varios compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos basados en diversas estructuras centrales. Además, varias fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para cribado, tales como extractos de plantas o animales.

60 La "transducción de señales" es un proceso durante el cual se transmiten señales estimulantes o inhibitoras hacia dentro y en el interior de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una ruta de transducción de señales se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas en la misma ruta de transducción de señales específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

65 Un "agente anticanceroso", "agente antitumoral" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes contra el cáncer comprende agentes

quimioterapéuticos. "Quimioterapia" significa la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante varios métodos, incluyendo las vías intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de supositorio.

- 5 La expresión "proliferación celular" se refiere a un fenómeno por el cual el número de células ha cambiado como resultado de la división. Este término también abarca el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (por ejemplo, aumentado de tamaño) de acuerdo con una señal proliferativa.

- 10 La expresión "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" se refiere a un agente biológicamente activo que se refiere a la capacidad del agente para reducir preferentemente la actividad de señalización del objetivo en comparación con la actividad de señalización fuera del objetivo, a través de la interacción directa o indirecta con el objetivo.

- 15 "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en terapéutica humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero y, en algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

- 20 "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado bovino, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos, tales como de vida silvestre.

- 25 "Radioterapia" significa exponer a un sujeto, utilizando métodos de rutina y composiciones conocidas por el médico, a emisores de radiación, tales como radionucleidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionucleidos de actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia de energía lineal (linear energy transfer, LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP, o radiación de alta energía, incluyendo, sin limitación, rayos x, rayos gamma y neutrones.

- 30 Un "agente anticanceroso", "agente antitumoral" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes contra el cáncer comprende agentes quimioterapéuticos. "Quimioterapia" significa la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante varios métodos, incluyendo las vías intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de supositorio.

- 35 Con "profármaco" se pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de estructura (Ia)). Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco, frecuentemente, ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, se pueden preparar típicamente al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escinden, tanto mediante una manipulación rutinaria como *in vivo*, para dar el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo.

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

- 55 La invención desvelada en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de estructura (Ia) que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferentes. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de estructura (Ia) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección sencillos.

65

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

- 5 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 (Positron Emission Topography, PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de estructura (Ia") pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos como se expone a continuación usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

10 Con "compuesto estable" y "estructura estable" se quiere indicar un compuesto que es lo suficientemente sólido como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

15 Habitualmente, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, en cuyo caso el solvato es un hidrato. Como alternativa, en otras realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato y tetrahidrato, así como las formas solvatadas correspondientes. En algunos aspectos, el compuesto de la invención es un verdadero solvato, aunque en otros casos, el compuesto de la invención meramente retiene agua adventicia o ser una mezcla de agua más un poco de disolvente adventicio.

25 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia que se describen posteriormente pueden suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o dicha circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

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

35 Un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulgente que se haya aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

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

50 La presente invención incluye todo tipo de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un compuesto de la invención.

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

60 Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de un protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

65 El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura utilizados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., utilizando el programa de software ACD/Name Versión

9.07 y/o el programa de nombres de software ChemDraw Ultra Versión 11.0.1 (CambridgeSoft). Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente normalmente se cita antes del grupo al que está unido. Por ejemplo, el ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. Excepto como se describe a continuación, todos los enlaces se identifican en los diagramas de estructura química del presente documento, excepto por todos los enlaces en algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

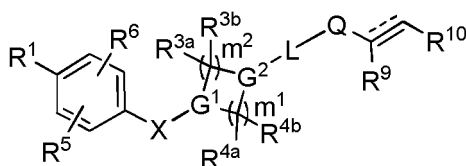
Compuestos

En un aspecto, la invención proporciona compuestos que son capaces de unirse selectivamente a y/o modular una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Los compuestos pueden modular la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C por reacción con un aminoácido. Aunque sin desear quedar ligados a teoría alguna, los presentes solicitantes creen que, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención reaccionan de forma selectiva con las proteínas KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C formando un enlace covalente con la cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C.

Al unirse a la cisteína 12, los compuestos de la invención pueden bloquear el interruptor II de la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C en una etapa inactiva. Esta etapa inactiva puede ser distinta de las observadas para KRAS, HRAS o NRAS unidas a GTP y GDP. Algunos compuestos de la invención también pueden perturbar la conformación del interruptor I. Algunos compuestos de la invención pueden favorecer la unión de KRAS, HRAS o NRAS unidas a GDP en lugar de a GTP y, por lo tanto, secuestran las proteínas KRAS, HRAS o NRAS en una proteína KRAS, HRAS o NRAS inactiva en estado GDP. Debido a que la unión del efector a KRAS, HRAS o NRAS es muy sensible a la conformación del interruptor I y II, la unión irreversible de estos compuestos puede alterar la señalización aguas abajo de KRAS, HRAS o NRAS.

Como se ha apreciado anteriormente, en una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen actividad como moduladores de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C.

El compuesto tiene la siguiente estructura (Ia''):



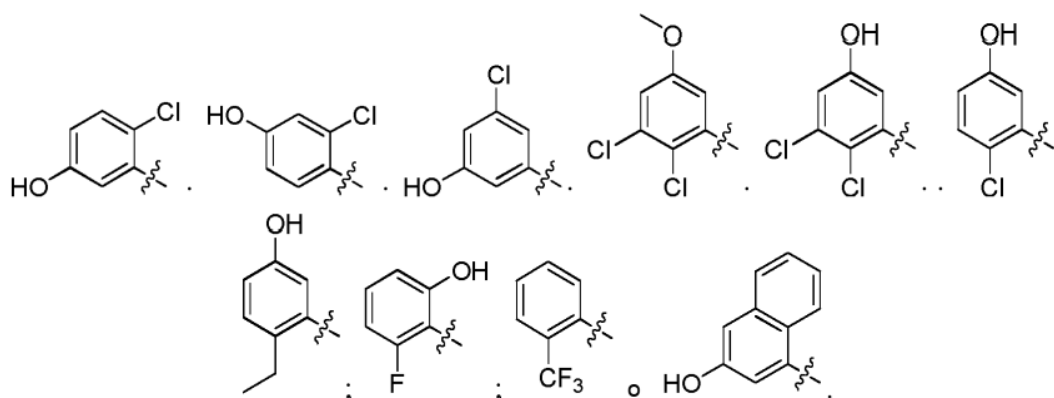
(Ia'')

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, Los solicitantes creen que la selección correcta del sustituyente R¹ puede desempeñar un papel en la actividad inhibitoria de los compuestos (por ejemplo, contra KRAS, HRAS o NRAS G12C). En algunas realizaciones, R¹ es arilo o heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo o heterociclilo alifático), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de interactuar de forma reversible con una proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C mutante. En algunas realizaciones, R¹ tiene una alta afinidad por KRAS, HRAS o NRAS y es muy específico para G12C KRAS, HRAS o NRAS. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de interacción hidrofóbica con KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas realizaciones, R¹ puede formar enlaces de hidrógeno con varios restos de la proteína G12C KRAS, HRAS o NRAS.

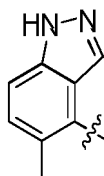
En algunas las realizaciones anteriores, R¹ está no sustituido. En otras realizaciones, R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ está sustituido con -OH, halo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones adicionales, el alquilo C₁-C₆ está sustituido con uno o más halógenos. En cualquiera de las realizaciones anteriores, halo es cloro o flúor.

En aún más realizaciones, R¹ es arilo, tales como fenilo o naftilo.

En alguna realización adicional, R¹ tiene una de las siguientes estructuras:



5 Todavía en algún ejemplo diferente, R¹ es heteroarilo, por ejemplo, un heteroarilo que comprende uno o más átomos de nitrógeno. En algunas de estas realizaciones, R¹ es indazolilo, por ejemplo, R¹ tiene la siguiente estructura en algunas realizaciones:



10 En varias de las realizaciones anteriores, X es un enlace. En otras realizaciones, X es CH₂.
 Se puede seleccionar L para proporcionar el espaciado y/u orientación adecuados para que el grupo E forme un enlace con la proteína KRAS, HRAS o NRAS. En todas las realizaciones anteriores, L es un enlace.

15 En varias realizaciones diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 1 a continuación:

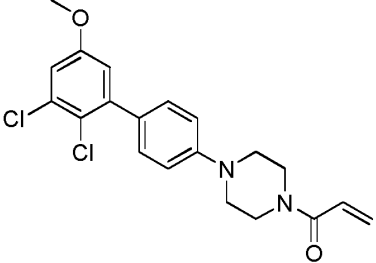
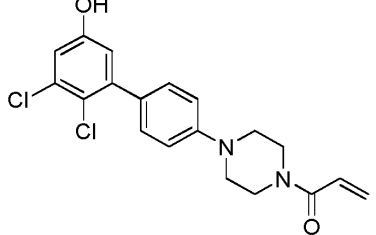
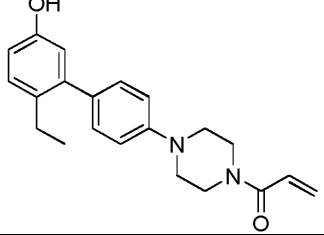
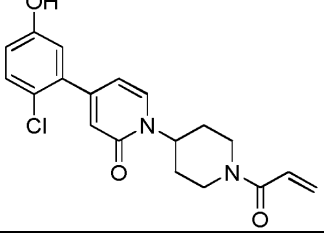
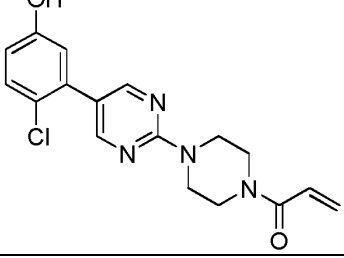
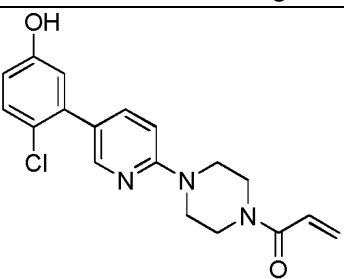
Tabla 1

Compuestos representativos

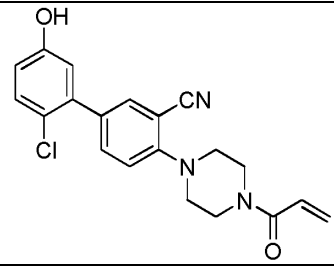
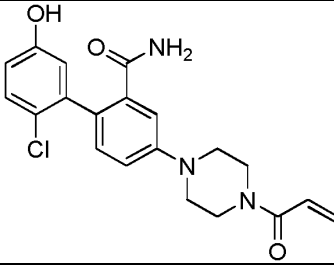
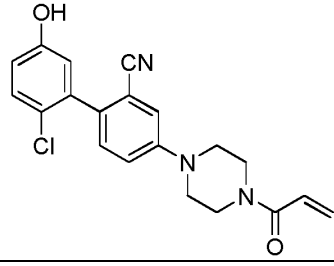
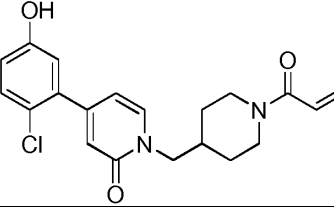
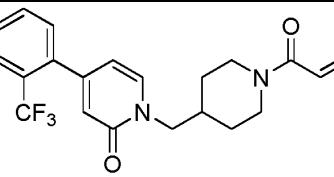
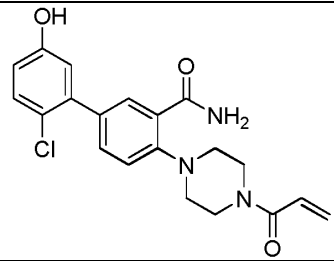
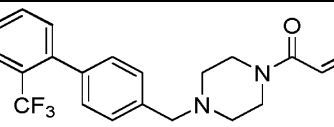
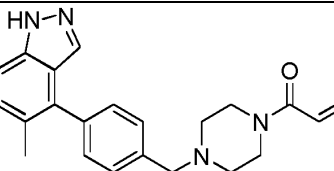
20 Los compuestos 6 a 8, 12, 13, 24 y 26 no son de acuerdo con la invención.

N.º	Estructura	Nombre
1		1-(4-(2'-cloro-5'-hidroxibifenil-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2		1-(4-(3'-cloro-5'-hidroxibifenil-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

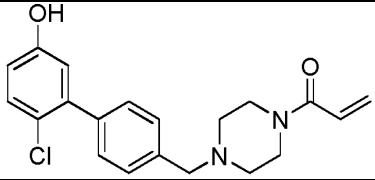
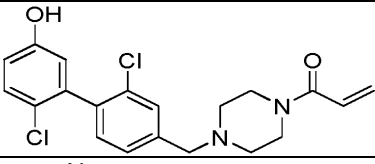
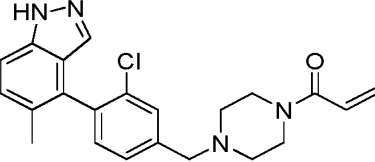
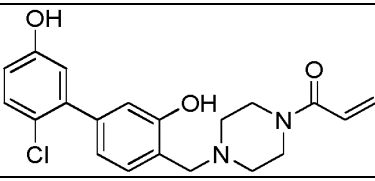
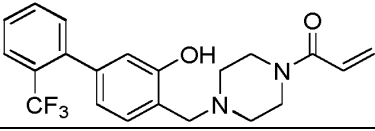
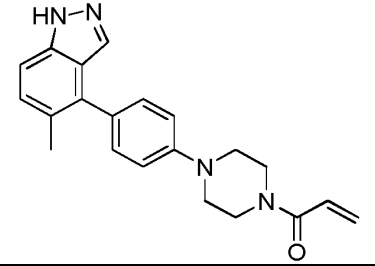
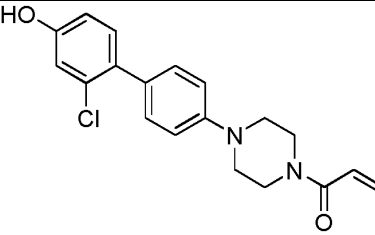
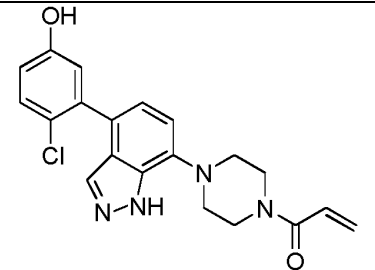
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
3		1-(4-(2',3'-dicloro-5'-metoxifenil-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
4		1-(4-(2',3'-dicloro-5'-hidroxifenil-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
5		1-(4-(2'-etil-5'-hidroxifenil-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
6		1-(1-acriolpiperidin-4-il)-4-(2-cloro-5-hidroxifenil) piridin-2(1H)-ona
7		1-(4-(5-(2-cloro-5-hidroxifenil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
8		1-(4-(5-(2-cloro-5-hidroxifenil)piridin-2-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
9		4-(4-acriolpiperazin-1-il)- 2'-cloro-5'-hidroxibifenil-3-carbonitrilo
10		4-(4-acriolpiperazin-1-il)- 2'-cloro-5'-hidroxibifenil-2-carboxamida
11		4-(4-acriolpiperazin-1-il)- 2'-cloro-5'-hidroxibifenil-2-carbonitrilo
12		1-((1-acriolpiperidin-4-il)metil)-4-(2-cloro-5-hidroxifenil) piridin-2(1H)-ona
13		1-((1-acriolpiperidin-4-il)metil)-4-(2-(trifluorometil)fenil) piridin-2(1H)-ona
14		4-(4-acriolpiperazin-1-il)- 2'-cloro-5'-hidroxibifenil-3-carboxamida
15		1-(4-((2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
16		1-(4-(4-(5-metil-1H-indazol-4-il)encil)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
17		1-(4-((2'-cloro-5'-hidroxibifenil-4-il)metil)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
18		1-(4-((2,2'-dicloro-5'-hidroxibifenil-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
19		1-(4-(3-cloro-4-(5-metil-1H-indazol-4-il)encil)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
20		1-(4-((2'-cloro-3,5'-dihidroxibifenil-4-il)metil)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
21		1-(4-((3-hidoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
22		1-(4-(4-(5-metil-1H-indazol-4-il)fenil)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
23		1-(4-(2'-cloro-4'-hidroxibifenil-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
24		1-(4-(4-(2-cloro-5-hidroxifenil)-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
25		1-(4-(2'-fluoro-6'-hidroxibifenil-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
26		1-(4-(5'-metil-1H,1'H-4,4'-biindazol-7-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Cada uno de los compuestos de la Tabla 1 se prepararon y analizaron cada uno por espectrometría de masas y/o RMN ¹H. Los procedimientos sintéticos de ejemplo se describen con más detalle a continuación y en los Ejemplos. Los métodos generales mediante los cuales se pueden preparar los compuestos se proporcionan a continuación.

5

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

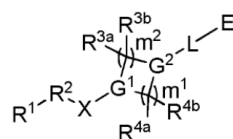
Además, los expertos en la materia entenderán que en los procesos para preparar los compuestos descritos en el presente documento, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o diarilalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano y bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo y tritilo. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse opcionalmente de acuerdo con técnicas convencionales, que son conocidas por el experto en la técnica e describen en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª ed., Wiley. Como entenderá el experto en la materia, el grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina de Wang, resina de Rink o resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la materia también entenderán, aunque tales derivados protegidos de compuestos de la presente invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y después metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir, por lo tanto, como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, todos los compuestos de la invención que existen en forma de base o ácido libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con el ácido o base orgánico o inorgánico apropiado por métodos conocidos por el experto habitual en la materia. Las sales de los compuestos de la invención se pueden convertir en su forma ácida o base libre mediante técnicas estándar.

El siguiente esquema de reacción general ilustra métodos de ejemplo para preparar compuestos de estructura (I):

35



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o profármaco de los mismos, en la que:

cada uno de G¹ y G² es independientemente N o CH;

L es un enlace, NR o alquileo;

X es un enlace o CH₂ cuando G¹ es N; o X es un enlace, NR u O cuando G¹ es CH;

R es H o alquilo C₁-C₆;

5 R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es arileno o heteroarileno, en el que el arilo o heteroarileno está sustituido con R⁵ y R⁶;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo o aminocarbonilo; o

10 un R^{3a} y un R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, y cada R^{3a} y R^{3b} restantes son, en cada caso, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo o aminocarbonilo; o un R^{3b} se une

con un R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, y cada R^{3a} y cada R^{3b} restante son, en cada caso, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo,

15 alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o un R^{3b} se une con uno de R⁵ o R⁶ para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, y cada R^{3a} y cada R^{3b} restante son, en cada caso, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo,

alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo o aminocarbonilo; o

20 un R^{4a} y un R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, y cada R^{4a} y R^{4b} restantes son, en cada caso, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo o aminocarbonilo; o un R^{4b} se une

con un R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, y cada R^{4a} y cada R^{4b} restante son, en cada caso, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo,

25 alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, -OH, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o aminocarbonilo; o uno de R⁵ o R⁶ se une con un R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, y el otro de R⁵ o R⁶ es H, -OH, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o aminocarbonilo;

m¹ y m² son, cada uno de forma independiente, 1, 2 o 3; y

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

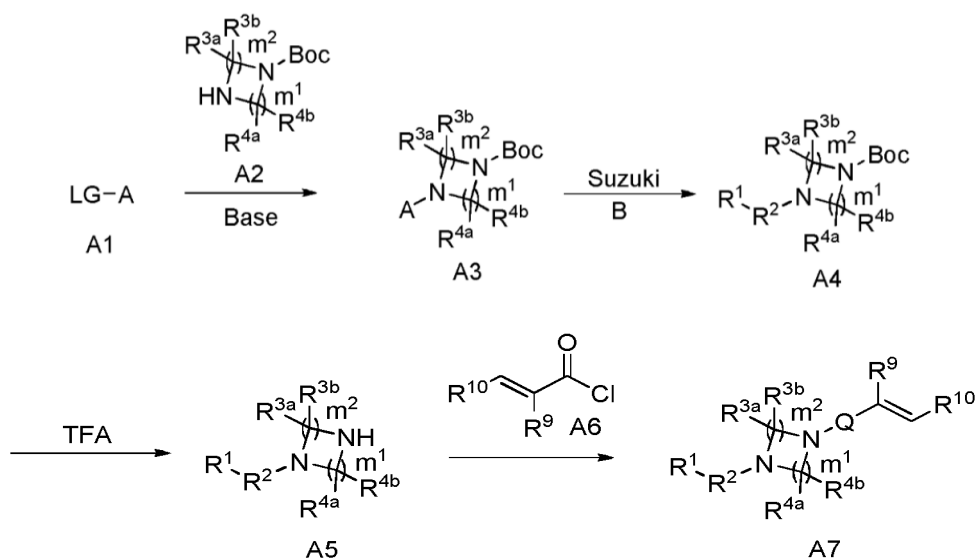
Se entiende que un experto en la técnica puede ser capaz de preparar estos compuestos mediante métodos similares o combinando otros métodos conocidos por un experto en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica

35 podría hacer, de manera similar a como se describe a continuación, otros compuestos de estructura (I) no ilustrados específicamente a continuación usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma

Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions,

40 Mechanisms, and Structure, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse como se describe en la presente invención.

Esquema de reacción general 1

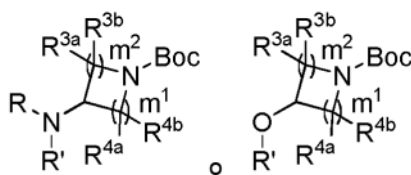


45

Las realizaciones del compuesto de la estructura (I) (por ejemplo, compuesto A7) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción general 1 ("Método A"), en la que R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰, Q, m¹ y m² son como se ha definido anteriormente en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción general 1, los compuestos de estructura A1 pueden adquirirse de fuentes comerciales o prepararse de acuerdo con métodos familiares para un experto en la técnica. Con respecto a A1, "LG" representa un grupo saliente apropiado, mientras que "A" representa un anillo arilo o heteroarilo que es un precursor de R². La reacción de A1 con heterociclo A2, da A3. Los grupos protectores apropiados para A2 incluyen butiloxycarbonilo (BOC) como se representa en el Esquema de reacción general 1, así como otros grupos protectores conocidos en la técnica. Si resulta necesario, se pueden realizar más reacciones de A3 para preparar la estructura R² deseada. A continuación, A3 puede reaccionar en condiciones Suzuki para producir A4, en la que "B" representa un anillo arilo o heteroarilo, que es un precursor apropiado de R¹ y que es reactivo en condiciones de Suzuki (por ejemplo, ácido borónico). La desprotección de A4 seguida de acilación con un cloruro de ácido (u otro resto adecuado, tal como un ácido o cloruro de sulfonilo) y los reactivos de activación apropiados produce A7.

Cabe señalar que el esquema de reacción general I solo representa un método de ejemplo para la preparación de compuestos de estructura (I) y se dispone de otros métodos, incluyendo métodos para la preparación de compuestos de estructura (I) que tienen diferentes sustituciones y/o enlazadores (por ejemplo, X), etc.

Un experto en la técnica reconocerá que son posibles ciertas modificaciones de los esquemas anteriores para preparar diferentes realizaciones de compuestos de estructura (I). Por ejemplo, para facilitar la ilustración, el esquema anterior representa la preparación de compuestos de estructura (I) en la que X es un enlace. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá fácilmente que los compuestos en los que X es CH₂, NR u O se pueden preparar sustituyendo un heterociclo que tenga una de las siguientes estructuras:



en las que R' es H, un grupo protector o alquilo C₁-C₆; o usando un aralquilo o heteroaralquilo apropiado como el resto "A".

Además, cabe señalar que un experto en la técnica reconocerá fácilmente que las etapas sintéticas de ejemplo representadas anteriormente se pueden realizar en diferentes órdenes. Por ejemplo, la acilación puede preceder al acoplamiento de Suzuki como se ejemplifica en los Ejemplos. Un experto en la técnica puede derivar otras modificaciones del esquema general anterior a la luz de los ejemplos siguientes.

Composiciones farmacéuticas

Otras realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica comprende uno cualquiera (o más) de los compuestos anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración oral. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección. En aún más realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se desvela en el presente documento y un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente anticanceroso). A continuación en el presente documento, se describen ejemplos de tales agentes terapéuticos.

Las vías de administración adecuadas incluyen administración oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, solo a modo de ejemplo, la administración parenteral incluye inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como las inyecciones intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intralinfática e intranasal.

En determinadas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, con frecuencia en una preparación en depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Adicionalmente, en otras realizaciones, el fármaco se administra en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpos específicos para un órgano. En dichas realizaciones, los liposomas están dirigidos al órgano y se suspenderán de forma selectiva en el mismo. En otras realizaciones más, el compuesto, tal como se describe en el presente documento, se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras realizaciones más, el compuesto descrito en el presente documento

se administra por vía tópica.

Los compuestos de acuerdo con la divulgación son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, las dosis de 0,01 a 1.000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg al día y de 5 a 40 mg al día son ejemplos de dosis que se usan en algunas realizaciones. Una dosis de ejemplo es de 10 a 30 mg al día. La dosis exacta dependerá de la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sujeto a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar, y la preferencia y experiencia del médico tratante.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una sola dosis. De forma típica, dicha administración será por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, para introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se utilizan otras rutas según corresponda. También se puede usar una dosis única de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección aguda.

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

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

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

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

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de estructura (Ia") y un diluyente o diluyentes, excipiente o excipientes o vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que los compuestos de estructura (Ia") se mezclan con otros principios activos, como en terapia de combinación. En el presente documento se engloban todas las combinaciones de principios activos expuestas en la sección de terapias de combinación a continuación y a lo largo de esta divulgación. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de estructura (Ia").

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

En una realización, uno o más compuestos de estructura (Ia") se formulan en soluciones acuosas. En realizaciones

- específicas, la solución acuosa se selecciona entre, solo a modo de ejemplo, un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. En otras realizaciones, uno o más compuestos de estructura (Ia") se formulan para administración transmucosa. En realizaciones específicas, las formulaciones transmucosas incluyen penetrantes que son apropiados para atravesar la barrera. En otras realizaciones más en las que los compuestos descritos en el presente documento se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En realizaciones específicas, tales soluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.
- En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para administración oral. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan combinando los compuestos activos con, por ejemplo, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en formas de dosificación oral que incluyen, solo a modo de ejemplo, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, lodos y suspensiones.
- En determinadas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Son excipientes adecuados, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otras, tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. En realizaciones específicas, opcionalmente se añaden agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, solo a modo de ejemplo, croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.
- En una realización, las formas de dosificación, tales como núcleos de grageas y comprimidos, se proporcionan con uno o más revestimientos adecuados. En realizaciones específicas, se utilizan soluciones concentradas de azúcar para recubrir la forma de dosificación. Las soluciones de azúcar, opcionalmente contienen componentes adicionales, tales como, solo a modo de ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente colorantes y/o pigmentos a los revestimientos con fines de identificación. Además, los colorantes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.
- En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento se formulan en otras formas de dosificación oral. Las formas de dosificación oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, Las cápsulas de ajuste a presión contienen los principios activos mezclados con una o más cargas. Las cargas incluyen, solo a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas blandas, contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, opcionalmente se añaden estabilizantes.
- En otras realizaciones, se formulan cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento para la administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen, solo a modo de ejemplo, comprimidos, pastillas o geles. En otras realizaciones más, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para inyección parental, incluidas formulaciones adecuadas para inyección en bolo o infusión continua. En realizaciones específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma de monodosis, por ejemplo en ampollas) o en envases con múltiples dosis. Los conservantes, opcionalmente, e añaden a las formulaciones de inyección. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones estériles, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. En realizaciones adicionales, las suspensiones de los compuestos activos (por ejemplo, compuestos de estructura (Ia")) se preparan como suspensiones de inyección aceitosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, solo a modo de ejemplo, aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En determinadas realizaciones específicas, las suspensiones para inyección acuosas contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la emulsión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Como alternativa, en otras realizaciones, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

En otras realizaciones más, los compuestos de estructura (Ia") se administran por vía tópica. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan en diversas composiciones administrables tópicamente, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barritas medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Dichas composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

En otras realizaciones más, los compuestos de estructura (Ia") se formulan para administración transdérmica. En realizaciones específicas, las formulaciones transdérmicas emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipofílicas o tamponadas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersas en un polímero o adhesivo. En diversas realizaciones, dichos parches se construyen para la dispensación continua, pulsátil, o administración a demanda de agentes farmacéuticos. En realizaciones adicionales, la administración transdérmica de los compuestos de estructura (Ia") se realiza mediante parches iontoforéticos. En determinadas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionan administración controlada de los compuestos de estructura (Ia"). En realizaciones específicas, la velocidad de absorción puede ralentizarse usando membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz o gel polimérico. En realizaciones alternativas, se usan potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Los potenciadores o vehículos de absorción incluyen disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables que ayudan al paso a través de la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

En otras realizaciones, los compuestos de estructura (Ia") se formulan para su administración por inhalación. Varias formas adecuadas para la administración por inhalación incluyen aerosoles, neblinas o polvos. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos de estructura (Ia") se administran convenientemente en forma de presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En realizaciones específicas, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se determina proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. En determinadas realizaciones, las cápsulas y cartuchos de, tal como, solo a modo de ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se formulan de modo que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

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

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse de forma farmacéutica. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Según sea adecuado, opcionalmente se usa cualquier técnica, vehículo y excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de estructura (Ia") se fabrican de manera convencional, tal como, solo a modo de ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

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

Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables para formar un sólido, semi-sólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen polvos, comprimidos,

- gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se ha divulgado en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluye soluciones o suspensiones líquidas, en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de su uso o como emulsiones. Estas composiciones también contienen, opcionalmente, cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares.
- 10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de estructura (Ia") de forma ilustrativa toma la forma de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambos. Normalmente, cuando la composición se administra como una solución o suspensión, una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.
- 20 En determinadas realizaciones, las suspensiones acuosas útiles contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua, tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa y polímeros insolubles en agua, tales como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Ciertas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, de entre carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmacrilato), poli(acrilamida), policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.
- 25 Las composiciones farmacéuticas útiles también, opcionalmente, incluyen agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto de estructura (Ia"). La expresión "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una verdadera solución del agente. Ciertos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, al igual que glicoles, poliglicoles oftálmicamente aceptables, por ejemplo, polietilenglicol 400 y éteres de glicol.
- 30 Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen, opcionalmente, uno o más agentes de ajuste del pH o agentes tampón, incluyendo ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato sódico, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.
- 40 Además, las composiciones útiles también, opcionalmente, incluyen una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfotiosulfato; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.
- 45 Otras composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.
- 50 Aún otras composiciones útiles incluyen uno o más tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino de polioxietileno (60) hidrogenado; y alquiléteres y alquilfeniléteres de polioxietileno, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.
- 55 Aún otras composiciones útiles incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.
- 60 En determinadas realizaciones, las composiciones de suspensión acuosa se envasan en recipientes de dosis única que no se pueden volver a cerrar. Como alternativa, se utilizan recipientes de múltiples dosis que se pueden volver a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.
- 65 En realizaciones alternativas, pueden emplearse otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrofóbicos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos o transportadores de administración útiles en el presente documento. En determinadas realizaciones, también se emplean disolventes orgánicos tales como *N*-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se administran mediante un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. En el presente documento son útiles varios materiales de liberación sostenida. En

algunas realizaciones, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

- 5 En determinadas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de tales agentes estabilizantes, incluyen: (a) de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % p/v de glicerol, (b) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % p/v de metionina, (c) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % p/v de monotioglicerol, (d) de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de
- 10 EDTA, (e) de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) de 0,003 % a aproximadamente 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) de 0,001% a aproximadamente 0,05 % p/v. de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes, tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de los mismos.
- 15 En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es inferior al 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % o 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

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

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

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

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

- 60 En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos de la invención es más de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g.

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

5 Kits/Artículos de fabricación

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, se pueden utilizar kits y artículos de fabricación. Dichos kits comprenden un transportador, paquete o recipiente que está compartimentalizado para recibir uno o más recipientes, tales como viales y tubos, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados para su uso en el método que se describe en el presente documento. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar formados a partir de diversos materiales, tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación contienen materiales de embalaje. Los materiales de embalaje para su uso en el embalaje de productos farmacéuticos incluyen los que se encuentran en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de embalaje farmacéutico incluyen blísteres, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de embalaje adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previstos. Por ejemplo, el o los recipientes pueden comprender incluyen uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se divulga en el presente documento. El o los recipientes tienen, opcionalmente, un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tenga una tapa perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden, opcionalmente, un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones en relación con su uso en los procedimientos descritos en el presente documento.

Por ejemplo, un kit normalmente incluye uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de varios materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y de usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos de tales materiales incluyen tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; vehículo, paquete, recipiente, etiquetas en viales y/o tubos en las que se indican los contenidos y/o las instrucciones de uso y prospectos con instrucciones de uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones. Opcionalmente hay una etiqueta sobre el recipiente o asociada al mismo. Por ejemplo, hay una etiqueta en un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente, una etiqueta está asociada al recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o vehículo que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. Además, se usa una etiqueta para indicar que los contenidos se tienen que usar para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica las instrucciones de uso del contenido, tal como los métodos descritos en el presente documento. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un envase de tipo blíster. O bien, el envase o dispositivo dispensador se acompaña de instrucciones para la administración. O bien, el envase o dispensador también puede ir acompañado de una nota asociada con el recipiente en la forma indicada por una entidad gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por el organismo de la forma del fármaco para la administración veterinaria o a seres humanos. Dicha nota, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para fármacos de prescripción médica o el prospecto de producto aprobado. En algunas realizaciones, se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado y marcarse para el tratamiento de una afección indicada.

50 Procedimientos

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

Los compuestos desvelados inhiben fuertemente el crecimiento celular independiente del anclaje y, por lo tanto, tienen el potencial de inhibir la metástasis tumoral. En consecuencia, en otra realización, la divulgación proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

También se han identificado mutaciones G12C en KRAS, HRAS o NRAS en neoplasias hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan a la sangre, la médula ósea y/o los ganglios linfáticos). En consecuencia, ciertas realizaciones se refieren a la administración de los compuestos desvelados (por ejemplo, en forma de una composición

farmacéutica) a un paciente que necesita tratamiento de una neoplasia hematológica. Tales neoplasias incluyen, pero sin limitaciones, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos desvelados en el presente documento se pueden usar para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMA) y/u otras leucemias. En otras realizaciones, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas, tales como todos los subtipos de linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C en KRAS, HRAS o NRAS se puede realizar evaluando 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 posible proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante. La secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humana de tipo silvestre es conocida en la técnica, (por ejemplo, número de registro NP203524).

Los métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos KRAS, HRAS o NRAS son conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen ensayos de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de reacción en cadena de polimerasa (PCR-RFLP), ensayos de polimorfismo de conformación de cadena simple de reacción en cadena de polimerasa (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación por PCR, ensayos de amplificación por PCR específica de alelo mutante (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebador, 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, las muestras se evalúan para detectar mutaciones G12C en KRAS, HRAS o NRAS por PCR en tiempo real. Se usan PCR en tiempo real, sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C en KRAS, HRAS o NRAS. Cuando hay una mutación, la sonda se une y se detecta la fluorescencia. En algunas realizaciones, la mutación KRAS, HRAS o NRAS G12C se identifica mediante un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen de KRAS, HRAS o NRAS. Esta técnica identificará todas las posibles mutaciones en la región secuenciada.

Los métodos para detectar una mutación en una proteína KRAS, HRAS o NRAS son conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen la detección de un mutante de KRAS, HRAS o NRAS usando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas y transferencia Western y secuenciación peptídica directa.

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

La invención también se refiere a un método para el tratamiento del cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco cerebral, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres en la infancia, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), 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, esteseoneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer ocular, 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 cardíaco, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar in situ (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con carcinoma del tracto de la línea media primario oculto, síndromes de neoplasia endocrina múltiple de cáncer de boca, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal 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 rectal, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, Linfoma

de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales de la infancia, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus.

- 5 En determinadas realizaciones particulares, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de cánceres de pulmón, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que comprende el mismo) a un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón no microcítico (CPNMC), por ejemplo adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón macrocítico. En otras
10 realizaciones, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón microcítico. Otros cánceres de pulmón tratables con los compuestos desvelados incluyen tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados.

Los sujetos que pueden tratarse con compuestos de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de la presente
15 invención incluyen, por ejemplo, sujetos que han sido diagnosticados con leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco cerebral, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios,
20 tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres en la infancia, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos pancreáticos, 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, endimoma, cáncer de esófago, estesonoblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células
25 germinales extragonadales, cáncer ocular, 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 cardíaco, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar in situ (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con carcinoma del tracto de la línea media primario oculto, síndromes de neoplasia endocrina múltiple de cáncer de boca, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno,
30 histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal 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 rectal, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, Linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales de la infancia, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, los sujetos que se tratan con los compuestos de la invención incluyen sujetos a los que se les ha diagnosticado un
45 trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

La invención proporciona además métodos para modular una actividad de KRAS, HRAS o NRAS mutante en G12C al poner en contacto la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. La modulación puede inhibir
50 o activar la actividad de la proteína. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de las proteínas al poner en contacto la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante en G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en solución. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante en 12C al contactar una célula, tejido, órgano que expresa la proteína de interés. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad proteica en
55 sujetos, incluidos roedores y mamíferos (por ejemplo, seres humanos) mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, el porcentaje de modulación supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %.

60 En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en una célula al poner en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, La actividad HRAS o NRAS G12C en un tejido al poner en contacto dicho
65 tejido con una cantidad de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un organismo al poner en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de

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

La presente invención también proporciona métodos para terapias de combinación en las que se utiliza un agente conocido por modular otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana en combinación con un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo. En un aspecto, tal terapia incluye, pero sin limitaciones, la combinación de uno o más compuestos de la invención con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y radioterapia, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

En diversas realizaciones, la inhibición de KRAS mutante sensibiliza drásticamente a las células cancerosas a las terapias de combinación descritas, lo que conduce a una muerte celular robusta. Tales métodos combinados tienen la posibilidad de mejorar en gran medida los resultados de los pacientes con tumores que albergan la mutación G12C en KRAS, NRAS o HRAS.

En consecuencia, en una realización, se proporciona un método para tratar un cáncer mutante G12C en KRAS, HRAS o NRAS, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de compuesto modulador de mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C y un agente terapéutico adicional a un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el cáncer es un cáncer mutante KRAS G12C. El compuesto modulador mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C no está particularmente limitado siempre que el compuesto module (por ejemplo, inhiba) la actividad del mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C. Los compuestos de ejemplo para este propósito se describen en el presente documento en la sección titulada "Compuestos".

En diversas realizaciones del método, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidor de la fosfatidilinositol-quinasa (PI3K), inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1R), inhibidor de la JANUS quinasa (JAK), un inhibidor de la Met quinasa, un inhibidor de quinasa de la familia SRC, un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK), un inhibidor de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), inhibidores de la topoisomerasa (tal como irinotecán o tal como etopósido o tal como doxorubicina), taxanos (tales como agentes anti-microtúbulos que incluyen paclitaxel y docetaxel), agentes antimetabolitos (tal como 5-FU o tal como gemcitabina), agentes alquilantes (tal como cisplatino o tal como ciclofosfamida) o un taxano.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tal como erlotinib o tal como afatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es Iressa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal, tal como cetuximab (Erbix) o panitumumab (Vectibix). En algunas realizaciones, el inhibidor de GFR es un inhibidor dual o pan-HER. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la fosfatidilinositol-3quinasa (PI3K), tales como GDC0941, MLN1117, BYL719 (Alpelisib) o BKM120 (Buparlisib). GDC0941 se refiere a 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il-metil) -4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina o una sal de la misma (por ejemplo, sal bismesilato).

En realizaciones aún diferentes, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1R). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1R) es NVP-AEW541. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es IGOSI-906 (Linsitinib), BMS-754807 o, en otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal neutralizante específico para IGF1R tal como AMG-479 (ganitumab), CP-751,871 (figitumumab), IMC-A12 (cixutumumab), MK-0646 (dalotuzumab) y R-1507 (robatumumab).

En algunas otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es CYT387, GLPG0634, baricitinib, lestaurtinib, momelotinib, pacritinib, ruxolitinib o TG101348

En algunas otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la MET quinasa, tal como crizotinib, tivantinib, AMG337, cabozantinib, foretinib. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antibiótico monoclonal neutralizante frente a MET, tal como onartuzumab.

En más realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de tirosina quinasa no receptora de la familia

SRC. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la subfamilia de tirosina quinasa no receptoras de la familia SRC. Los inhibidores de ejemplo a este respecto incluyen Dasatinib. Otros ejemplos a este respecto incluyen ponatinib, saracatinib y bosutinib.

- 5 En realizaciones aún diferentes, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK). En algunas de estas realizaciones, el inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) es trametinib, selumetinib, cobimetinib, PD0325901 o RO5126766. En otras realizaciones, el inhibidor de MEK es GSK-1120212, también conocido como trametinib.
- 10 En realizaciones aún diferentes, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK). En algunas de estas realizaciones, el inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) es SCH722984 o GDC-0994.

- 15 El método exacto para administrar el compuesto y el agente terapéutico adicional será evidente para un experto en la técnica. En algunas realizaciones de ejemplo, el compuesto y el agente terapéutico adicional se coadministran. En otras realizaciones, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran por separado.

- 20 En algunas realizaciones, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran con el segundo agente de forma simultánea o por separado. Esta administración combinada puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada. Esto es, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Como alternativa, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se pueden administrar simultáneamente, de manera que los dos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, el compuesto puede administrarse seguido de cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento o al contrario. En algunas realizaciones del protocolo de administración por separado, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se administran con unos pocos minutos de diferencia, unas pocas horas o unos pocos días de diferencia.

- 30 En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína quinasa, tal como estaurosporina o midostaurina. En otras realizaciones, el inhibidor de la proteína quinasa es afatinib, axitinib, bevacizumab, bostutinib, cetuximab, crizotinib, dasatinib, erlotinib, fostamatinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, ibrutinib, nilotinib, panitumumab, pazopanib, pegaptanib, ranibizumab, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, SU6656, trastuzumab, tofacitinib, vandetanib o vemurafenib. En aún más realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la topoisomerasa. En algunas de estas realizaciones, el inhibidor de la topoisomerasa es irinotecán. En algunas realizaciones más, el agente terapéutico adicional es un taxano. Los taxanos de ejemplo incluyen taxol y docetaxel.

- 40 Además del agente terapéutico adicional anterior, actualmente se conocen otros quimioterapéuticos en la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrogénos.

- 45 Los ejemplos son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas, tales como Gleevec® (mesilato de imatinib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y adriamicina, así como una serie de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN™); alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouina, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clomafazina, colofosfamida, 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, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorrubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, plomomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos 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, androgénos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenales, 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; hidroxourea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina;

pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.RTM.; razoxano; sizofirano; 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 (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno, (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de 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; difluorometilometina (DMFO). Cuando se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos anticancerosos prescritos habitualmente como Herceptin®, Avastin®, Eribut®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINA, abagovomab, carboxamida de acridina, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, alfaradina, alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenediona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásicos, hierbas antitumorogénicas, apaziquona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, agentes antineoplásicos inespecíficos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, encicitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecan, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulveno, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona, inhibidor del proteosoma, 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.

El método exacto para administrar el compuesto y el agente terapéutico adicional será evidente para un experto en la técnica. En algunas realizaciones de ejemplo, el compuesto y el agente terapéutico adicional se coadministran. En otras realizaciones, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran por separado.

En algunas realizaciones, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran con el segundo agente de forma simultánea o por separado. Esta administración combinada puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada. Esto es, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Como alternativa, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se pueden administrar simultáneamente, de manera que los dos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, el compuesto puede administrarse seguido de cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento o al contrario. En algunas realizaciones del protocolo de administración por separado, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se administran con unos pocos minutos de diferencia, unas pocas horas o unos pocos días de diferencia.

La presente invención se refiere además a un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento, en combinación con radioterapia para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen técnicas para la administración de terapia de radiación en la técnica y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación que se describe en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en el presente documento.

La radioterapia se puede administrar mediante uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, sin limitación, terapia de haz externo, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáxica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo confinado espacialmente que se inserta en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad proliferativa del tejido. Se pretende que el término incluya, sin limitación, la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador de células de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo, la fuente de radiación puede ser un radionucleido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido elaborado a partir de cualquier solución de radionucleido(s), por ejemplo, se puede producir una solución de I-125 o I-131, o un fluido radiactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contenga pequeñas partículas de radionucleidos sólidos, tal como Au-198, Y-90. Por otra parte, el (los) radionucleidos se pueden incorporar en un gel o en microesferas radiactivas.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que los compuestos de la presente invención pueden volver a las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación para los fines de destruir y/o inhibir el crecimiento de tales células. En consecuencia, la presente invención se refiere además a un método para sensibilizar células anormales en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende la administración al mamífero de una cantidad

5 de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de las células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este procedimiento se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar las cantidades eficaces de dichos compuestos descritos en el presente documento.

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

15 Los agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteínasa 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteínasa 9) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), pueden usarse junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los agentes antiangiogénicos incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores útiles de las matriz metaloproteínas se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de

20 octubre de 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la solicitud de patente Europea N.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la solicitud de patente europea N.º 99308617.2 (publicada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998),

25 el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la publicación de patente europea 931,788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la solicitud internacional PCT N.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la solicitud de patente europea N.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la solicitud de patente de Gran Bretaña N.º 9912961.E1 (publicada el 3 de junio de 1999), la solicitud provisional de Estados Unidos N.º 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la patente de Estados Unidos 5,863,949 (expedida el 26 de enero de 1999), la patente de Estados Unidos 5,861,510 (expedida el 19 de enero de 1999) y la publicación de patente europea 780,386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferentemente, son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en

30 relación con la otra matriz metaloproteínas (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

40 Los inhibidores de la autofagia incluyen cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribósido (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben proteína fosfatasa de tipo 2A o tipo 1, análogos de AMPc y fármacos que elevan los niveles de AMPc tal como adenosina, LY204002, N6-mercaptapurina ribósido y vinblastina. Además, también se puede usar antisentido o ARNip que inhibe la expresión de proteínas, incluido ATG5 (que está implicado en la autofagia).

45 La invención también se refiere a un método y a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo, o un derivado del mismo marcado isotópicamente, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de

50 enfermedades cardiovasculares.

Los agentes de ejemplo para su uso en aplicaciones de enfermedades cardiovasculares son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptoquinasa, uroquinasa, activador de plasminógeno tisular (TPA) y complejo activador de plasminógeno-estreptoquinasa anisolado (APSAC), agentes antiplaquetarios, por ejemplo, ácido acetil-salicílico (AAS) y clopidrogel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento, tales como interleucinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneres del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroides como no esteroides,

55 y otros agentes que pueden modular el tono vascular, la función, la arteriosclerosis y la respuesta curativa a la lesión de un vaso u órgano después de una intervención. Los antibióticos también se pueden incluir en combinaciones o revestimientos comprendidos por la invención. Por otra parte, se puede usar un revestimiento para efectuar la administración terapéutica de manera focal dentro de la pared del vaso. Mediante la incorporación del agente activo en un polímero hinchable, el agente activo se liberará al hincharse el polímero.

65 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan o administran junto con

barreras tisulares líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen polisacáridos, poliglicanos, seprafilm, interceed y ácido hialurónico.

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

20 Otros agentes terapéuticos de ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen, pero sin limitaciones, agentes como los descritos anteriormente, radioterapia, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, medicamentos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestágenos, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucemiantes orales y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan a la calcificación y al recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas, tales como vitaminas solubles en agua, complejo de la vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos; agentes anticolinérgicos; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o los ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y agonistas o antagonistas de los receptores adrenérgicos; y agonistas y antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

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

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

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

65 Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la invención incluyen anticuerpos anti-receptor de tirosina quinasa (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti-CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos, tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Por otra parte, los agentes terapéuticos utilizados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes se contemplan en los métodos en el presente documento. Además, agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, anticoagulantes, fármacos trombolíticos y antiplaquetarios.

- 5 Para el tratamiento del carcinoma renal, se puede combinar un compuesto de la presente invención con sorafenib y/o avastin. Para tratar un trastorno endometrial, se puede combinar un compuesto de la presente invención con doxorubicina, taxotere (taxol) y/o cisplatino (carboplatino). Para tratar el cáncer de ovarios, se puede combinar un compuesto de la presente invención con cisplatino (carboplatino), taxotere, doxorubicina, topotecán y/o tamoxifeno.
- 10 Para tratar el cáncer de mama, se puede combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (taxol), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, tarceva, lapatinib, PD0325901, avastin, herceptin, OSI-906 y/u OSI-930. Para tratar el cáncer de pulmón, se puede combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (taxol), gemcitabina, cisplatino, pemetrexed, Tarceva, PD0325901 y/o avastin.
- 15 Otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la invención se encuentran en Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", décima edición editada por Hardman, Fimbird y Gilman o el Physician's Desk Reference.

20 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con los agentes desvelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. Por tanto, en algunas realizaciones, el uno o más compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración combinada puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada. Esto es, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Como alternativa, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar simultáneamente, de manera que los dos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, se puede administrar un compuesto de la presente invención seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o al contrario. En algunas realizaciones del protocolo de administración por separado, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con unos pocos minutos de diferencia, unas pocas horas de diferencia o unos pocos días de diferencia.

35 Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar dichos compuestos. En los siguientes ejemplos, y a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros únicos se pueden obtener por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

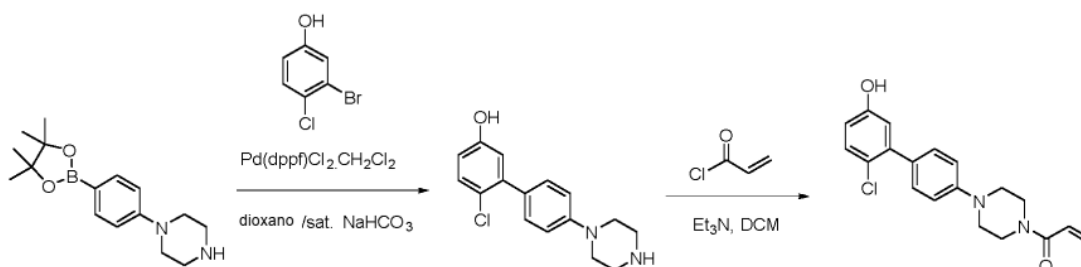
Ejemplos

45 Se proporcionan los siguientes ejemplos con fines ilustrativos. Se prepararon otros compuestos de estructura (I) según procedimientos análogos.

EJEMPLO 1

SÍNTESIS DE 1-(4-(2'-CLORO-5'-HIDROXIBIFENIL-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (1)

50



6-cloro-4'-(piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-ol

55 Una mezcla de 3-bromo-4-clorofenol (50 mg, 0,24 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina (70 mg, 0,24 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (20 mg, 0,024 mmol) en codisolvente de dioxano/NaHCO₃

saturado (3 ml, 2:1) se agitó a 120 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, para dar el producto deseado.

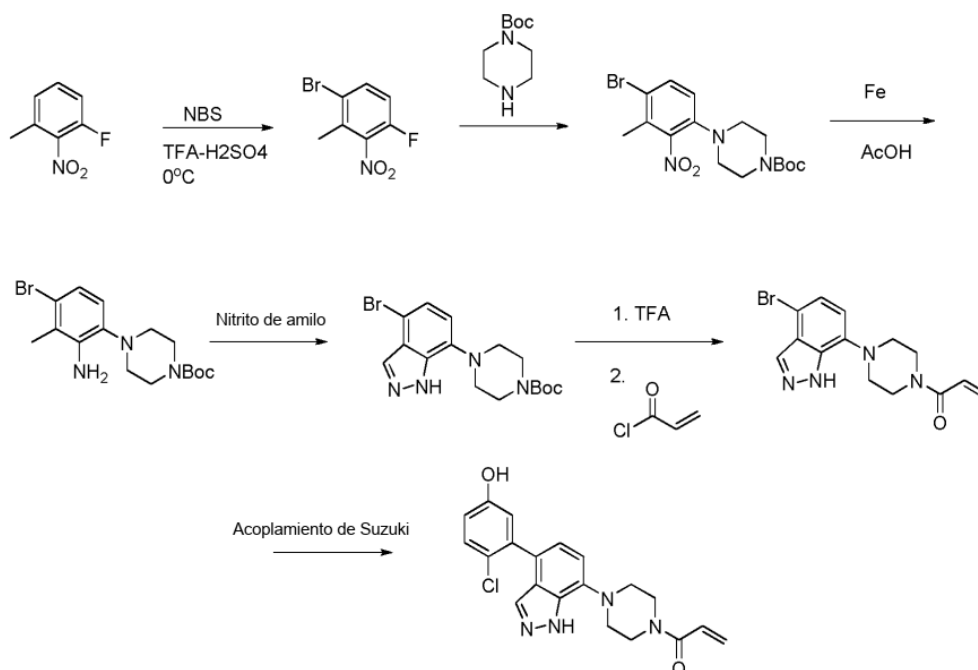
5 1-(4-(2'-Cloro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada de 6-cloro-4'-(piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-ol disuelto en DCM (10 ml) se añadió trietilamina, seguido de la adición de cloruro de acrilóilo (22 mg, 0,24 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol y a la solución se añadieron 2 ml de LiOH 2N. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Isolera One (metanol/DCM = 0 - 10 %) para producir el compuesto del título (8,2 mg, rendimiento del 10 % en dos etapas). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,86 (s a, 2H), 4,74 (s a, 2H), 3,23 (m, 4H). **ESI-MS** m/z: 343,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

SÍNTESIS DE 1-(4-(4-(2-CLORO-5-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-7-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (24)

20



1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitrobenzeno

25 Una mezcla de 1-fluoro-3-metil-2-nitrobenzeno (18 g, 116 mmol) y TFA (75 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa de H₂SO₄ al 98 % (75 ml), seguido de NBS (31 g, 174 mmol) en pequeñas porciones en 1 hora. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de agua (300 g) y hielo (300 g) y el pH se ajustó a 7-8 usando NaHCO₃. El sólido se filtró y se lavó con hexanos/acetato de etilo (9: 1, 300 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con hexanos/acetato de etilo (9:1, 400 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido restante se disolvió en 400 ml de hexanos y se descartó el aceite oscuro del fondo del matraz. La capa orgánica restante se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido beige (26,8 g, rendimiento del 97 %).

35 4-(4-bromo-3-metil-2-nitrofenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 1-fluoro-3-metil-4-bromo-2-nitrobenzeno (3,50 g, 233 mmol), 1-Boc-4-aminopiperidina (4,2 g, 349 mmol), K₂CO₃ (3,11 g, 349 mmol) y 20 ml de DMF se agitó y se calentó a 130-140 °C usando un baño de aceite durante aproximadamente 6 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 g) y hielo (50 g) y se extrajo con hexanos/acetato de etilo (9:1, 3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite marrón. Se añadieron

40

hexanos (10 ml) y se formó un sólido amarillento. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillento (4,0 g, rendimiento del 66 %). **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,35 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,82 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). **ESI-MS** *m/z*: 400,39 [M+H]⁺.

5

4-(2-amino-4-bromo-3-metilfenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-bromo-3-metil-2-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico (10 g, 25,05 mmol), ácido acético (20 ml), THF (20 ml), metanol (20 ml) y Fe en polvo (5 g, 87,7 mmol) se agitó a reflujo durante 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío. Al residuo resultante, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). El pH se ajustó con carbonato de sodio a 11. La mezcla se filtró con celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (8,5 g, rendimiento del 92 %).

10

15 4-(4-bromo-1H-indazol-7-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (A5)

Una mezcla de éster *terc*-butílico de ácido 4-(2-amino-4-bromo-3-metil-fenil) -piperazina-1-carboxílico (4,5 g, 12,19 mmol), acetato de potasio (1,43 g, 14,63 mmol), anhídrido acético (3 g, 29,4 mmol), acetato de etilo (20 ml) y 18-corona-6 (2 g) se agitó a TA durante 5 minutos. Se añadió iso-amil nitrilo (3,1 g, 26,80 mmol) en más de 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 8 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, se añadió bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (con EtOAc en hexanos del 10 % al 30 % V/V) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillento (2,2 g, rendimiento del 48 %). **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,49 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,56 (a, s, 4H), 3,01 (s a, 4H), 1,43 (s, 9H).

20

25

1-(4-(4-Bromo-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 4-(4-bromo-1H-indazol-7-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,262 mmol) en TAF al 50 % en DCM (5 ml) se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DCM (10 ml), Se añadió Et₃N (53 mg, 0,524 mmol) seguido de la adición de cloruro de acrilóilo. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, para dar el producto deseado.

30

35

1-(4-(4-(2-cloro-5-hidroxifenil)-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 1-(4-(4-bromo-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona, se agitaron ácido (2-cloro-5-hidroxifenil)borónico (70 mg, 0,41 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (21 mg, 0,026 mmol) en codisolvente de dioxano/NaHCO₃ saturado (3 ml, 2:1) a 120 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Isolera One (metanol/DCM = 0-10 %) para producir el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 10 % en dos etapas). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,18 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 2H), 6,57 (dd, *J* = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,3 (s a, 2H), 4,0 (s a, 2H), 3,2 (s a, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 383,2 [M+H]⁺.

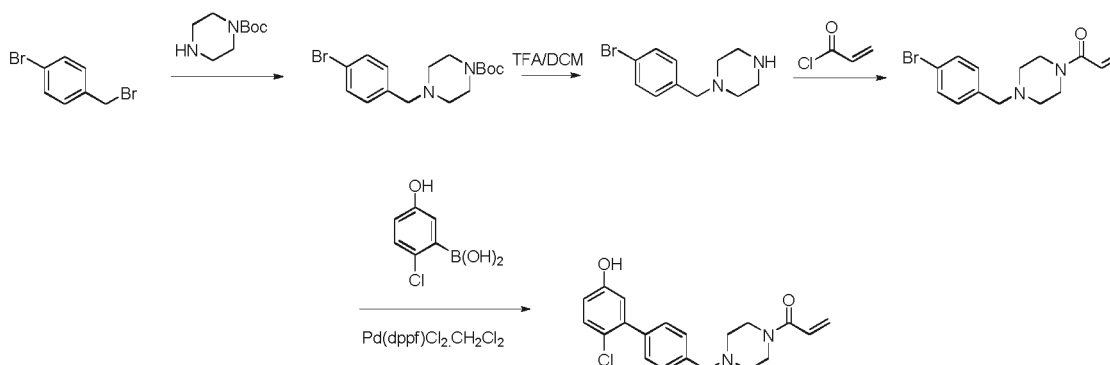
40

45

EJEMPLO 3

SÍNTESIS DE 1-(4-((2'-CLORO-5'-HIDROXI-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)METIL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA (17)

50



4-(4-bromobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (250 mg, 1 mmol), piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (186,3 mg, 1 mmol) y diisopropiletilamina (156 mg, 1,2 mmol) en DCM se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Isolera One (acetato de etilo/hexano = 0-50 %) para producir el compuesto deseado.

1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una solución de 4-(4-bromobencil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en TAF al 50 % en DCM (5 ml) se agitó a TA durante 1 hora. La solución se concentró al vacío y el residuo se volvió a disolver en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DCM (10 ml). Se añadió Et₃N (202 mg, 2 mmol), seguido de la adición de cloruro de acrilóilo (90,5 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío proporcionando el producto bruto.

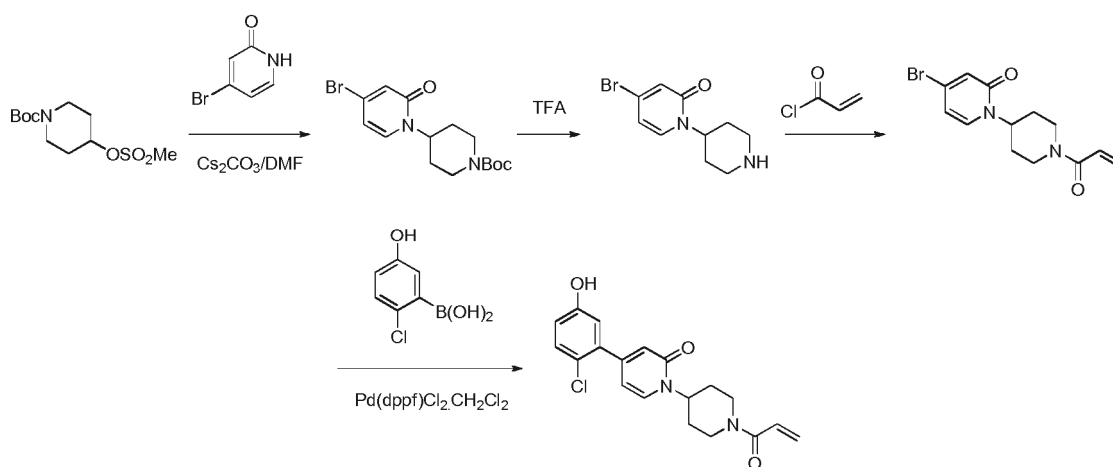
1-((2'-cloro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona, ácido (2-cloro-5-hidroxifenil) borónico (52 mg, 0,3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (21 mg, 0,026 mmol) se agitó en co-disolvente de dioxano/NaHCO₃ saturado (3 ml, 2:1) a 120 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Isolera One (metanol/DCM = 0-10 %) para producir el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 23 %). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,42 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,75-6,8 (m, 2H), 6,55 (dd, *J* = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (s a, 4H), 4,74 (s a, 4H). **ESI-MS** *m/z*-. 357,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

SÍNTESIS DE 1-(1-ACRILILOLPIPERIDIN-4-IL)-4-(2-CLORO-5-HIDROXIFENIL)PIRIDIN-2(1H)-ONA (6)

30

**4-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Una mezcla de 4-bromopiridin-2(1H)-ona (174 mg, 1 mmol), 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (335,3 mg, 1,2 mmol) y Cs₂CO₃ (652 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío proporcionando el producto bruto.

1-(1-acriloilpiperidin-4-il)-4-bromopiridin-2(1H)-ona

Se agitó una solución de 4-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en TAF al 50 % en DCM (5 ml) a TA durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano y, a continuación, se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DCM (10 ml). Se añadió Et₃N (202 mg, 2 mmol), seguido de la adición de cloruro de acrilóilo (90,5 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío proporcionando el producto bruto.

1-(1-Aciloilpiperidin-4-il)-4-(2-cloro-5-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 1-(1-aciloilpiperidin-4-il)-4-bromopiridin-2(1H)-ona, ácido (2-cloro-5-hidroxifenil)borónico (52 mg, 0,3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (21 mg, 0,026 mmol) se agitó en codisolvente de dioxano/NaHCO₃ saturado; (3 ml, 2:1) a 120 °C en un reactor de microondas durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Isolera One (metanol/DCM = 0-10 %) para producir el compuesto del título (5,6 mg, rendimiento del 5,2 %). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,7-6,8 (m, 2H), 6,62 (dd, *J* = 17,0, 10,5 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,67 (a, s, 1H), 3,54 (s a, 1H), 2,4 (s a, 2H), 1,85 (s a, 4H). **ESI-MS** *m/z*: 359,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 5

ENSAYO BIOQUÍMICO DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO (Fisher n.º cat. BP-231-100). KRAS G12C 1-169, proteína marcada con His, cargada con GDP se diluyó a 2 µM en tampón (Hepes 20 mM, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1mM). Se ensayó la actividad de los compuestos de la siguiente manera:

Los compuestos se diluyeron hasta 50 veces la concentración de prueba final en DMSO en placas de almacenamiento de 96 pocillos. Las soluciones madre del compuesto se agitaron en vórtex antes de su uso y se observaron cuidadosamente para detectar cualquier signo de precipitación. Las diluciones fueron las siguientes:

- Para una concentración final de compuesto de 100 µM, los compuestos se diluyeron hasta 5.000 µM (5 µl de reserva de compuesto 10 mM + 5 µl de DMSO) y se mezclaron bien pipeteando.

- Para una concentración final de compuesto de 30 µM, los compuestos se diluyeron a 1.500 µM (3 µl de reserva de compuesto 10 mM + 17 µl de DMSO) y se mezclaron bien pipeteando.

- Para una concentración final de compuesto de 10 µM, los compuestos se diluyeron a 500 µM (2 µl de reserva de compuesto 10 mM + 38 µl de DMSO) y se mezclaron bien pipeteando.

Se añadieron 49 µl de la solución de proteína madre a cada pocillo de una placa de PCR de 96 pocillos (Fisher n.º cat. 1423027). Se añadió 1 µl de los compuestos diluidos 50X a los pocillos apropiados en la placa de PCR usando un pipeteador de 12 canales. Las reacciones se mezclaron cuidadosamente y minuciosamente pipeteando arriba/abajo con un pipeteador multicanal de 200 µl. La placa se selló bien con un sello de placa de aluminio y se almacenó en un cajón a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añadieron a cada pocillo 5 µl de ácido fórmico al 2 % (Fisher n.º de cat. A117) en H₂O DI seguido de mezcla con una pipeta. La placa se volvió a sellar luego con un sello de aluminio y se almacenó en hielo seco hasta que se analizó como se describe a continuación.

Los ensayos descritos anteriormente se analizaron mediante espectrometría de masas de acuerdo con el siguiente procedimiento:

El instrumento MS está configurado en polaridad positiva, resolución de 2 GHz y modo de masa baja (1700) y se deja equilibrar durante 30 minutos. A continuación, se calibra el instrumento, se cambia al modo de adquisición y se carga el método apropiado.

Después de otros 30 minutos de tiempo de equilibrio, se ejecuta un lote blanco (es decir, tampón) para garantizar que el equipo está funcionando correctamente. Las muestras se descongelan a 37 °C durante 10 minutos, se centrifugan brevemente y se transfieren a la bancada. Los pocillos A1 y H12 se enriquecen con 1 µl de péptido patrón interno 500 µM y las placas se centrifugan a 2000 x g durante 5 minutos. A continuación, se realiza el ciclo y se registran las masas de cada pocillo individual.

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

Otros análisis *in vitro* son los siguientes:

Inhibición del crecimiento celular:

La capacidad de los compuestos objeto de inhibir el crecimiento celular mediado por RAS se evalúa y demuestra como sigue. Las células que expresan una RAS de tipo salvaje o mutante se siembran en placas de color blanco, de 96 pocillos de fondo transparente a una densidad de 5.000 células por pocillo. Se permite que las células se adhieran

durante aproximadamente 2 horas después de la siembra en placa antes de añadir un compuesto desvelado en el presente documento. Después de ciertas horas (por ejemplo, 24 horas, 48 horas o 72 horas de crecimiento celular), la proliferación celular se determina midiendo el contenido de ATP total utilizando el reactivo Cell Titer Gio (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las CE₅₀ de la proliferación se determinan analizando las respuestas de dosis de compuesto de 8 puntos a intervalos semilogarítmicos que disminuyen desde 100 µM.

Inhibición de la transducción de señal mediada por RAS:

La capacidad de los compuestos desvelados en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS se evalúa y demuestra como sigue. Las células que expresan RAS de tipo salvaje o mutante (tal como G12C, G12V o G12A) se tratan con o sin (células de control) un compuesto sujeto. La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos objeto se demuestra por una disminución en el nivel de estado estacionario de MEK fosforilada y/o unión de Raf en células tratadas con uno o más de los compuestos objeto en comparación con las células de control.

Inhibición de la transducción de señal mediada por RAS:

La capacidad de los compuestos desvelados en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS se evalúa y demuestra como sigue. Las células que expresan RAS de tipo salvaje o mutante (tal como G12C, G12V o G12A) se tratan con o sin (células de control) un compuesto sujeto. La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos objeto se demuestra por el porcentaje de unión del compuesto a la proteína RAS mutada en G12C en las células tratadas con uno o más de los compuestos objeto en comparación con las células de control.

Inhibición de la transducción de señal mediada por RAS:

La capacidad de los compuestos desvelados en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS se evalúa y demuestra como sigue. Las células que expresan RAS de tipo salvaje o mutante (tal como G12C, G12V o G12A) se tratan con o sin (células de control) un compuesto sujeto. La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos objeto se demuestra mediante una disminución en la unión del complejo RAS a moléculas de señalización aguas abajo (por ejemplo Raf) en células tratadas con el uno o más de los compuestos objeto en comparación con las células de control.

Cada uno de los compuestos en la Tabla 1 se analizó de acuerdo con los métodos anteriores y se encontró que se unían covalentemente a KRAS G12C en una extensión de al menos aproximadamente el 5 % después de 2 horas de incubación (es decir, al menos aproximadamente el 5 % de la proteína presente en el pocillo se encontró que estaba unido covalentemente al compuesto de prueba).

Tabla 2

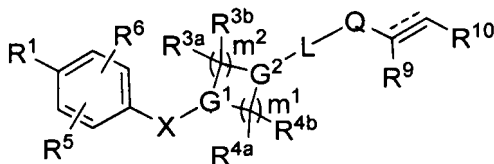
Actividad de compuestos representativos*

N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión
1	++++	2	++	3	+	4	+++
5	++++	6	++	7	++	8	++
9	++++	10	+++	11	+++	12	++
13	+	14	+++	15	+	16	+
17	++	18	++	19	++	20	+++
21	+	22	+	23	+	24	++++
25	+	26	+	N/D	N/D	N/D	N/D

+ indica actividad de unión del 5 % al 10 %
 ++ indica actividad de unión superior al 10 % y hasta el 20 %
 +++ indica actividad de unión superior al 20 % y hasta el 30 %
 ++++ indica actividad de unión superior al 30 %

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (Ia''):



5

(Ia'')

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

- 10 G¹ y G² son N;
 L es un enlace;
 X es un enlace o CH₂;
 R¹ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con -OH, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆
 sustituido con uno o más halo;
 15 R^{3a} y R^{3b} son, en cada caso, H;
 R^{4a} y R^{4b} son, en cada caso, H;
 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente H, -OH, -CN, halo, alquilo C₁-C₆ o aminocarbonilo;
 m¹ y m² son cada uno 2;
 ≡ representa un doble enlace;
 20 Q es -C(=O)-;
 R⁹ y R¹⁰ son cada uno H; y

en la que el profármaco se selecciona entre derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo,
 o derivados acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina, y
 25 en la que:

- alquilo C₁-C₆ se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en
 átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado, que tiene de uno a seis átomos de carbono;
 30 alcoxi C₁-C₆ se refiere a un radical de fórmula -OR_a en la que R_a es un radical alquilo que tiene de uno a seis
 átomos de carbono como se ha definido anteriormente;
 arilo se refiere a un radical de sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de
 carbono y al menos un anillo aromático; y
 heteroarilo se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de
 uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en
 35 nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el halo se selecciona entre cloro y flúor.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ está sustituido con -OH, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o
 40 alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más halo.

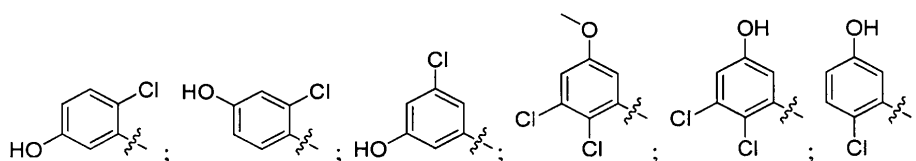
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que halo se selecciona entre cloro y flúor.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es arilo.

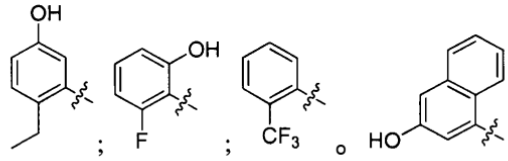
45

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R¹ es fenilo o naftilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R¹ tiene una de las siguientes estructuras:



50



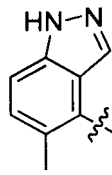
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es heteroarilo.

5 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R¹ comprende uno o más átomos de nitrógeno.

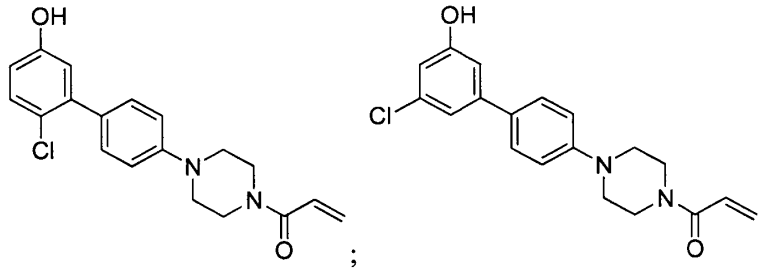
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R¹ es indazolilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R¹ tiene la estructura siguiente:

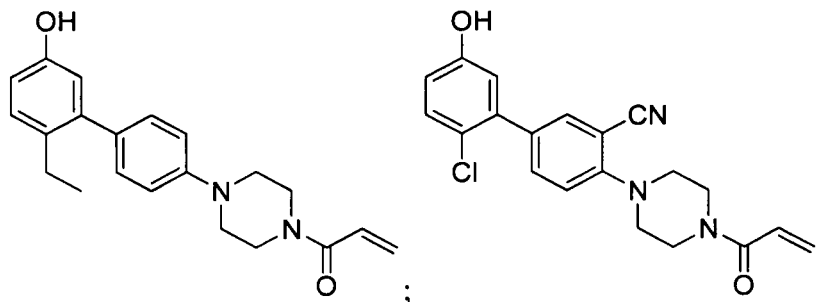
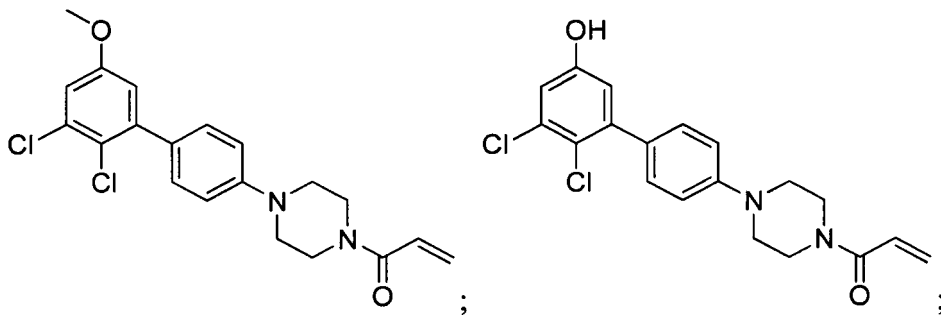
10



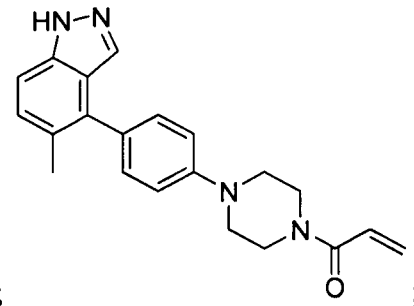
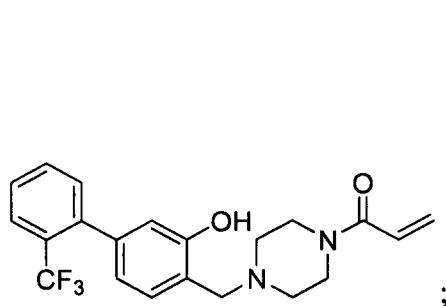
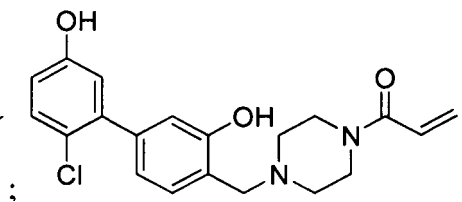
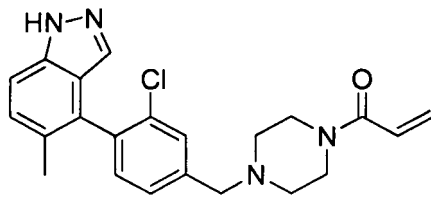
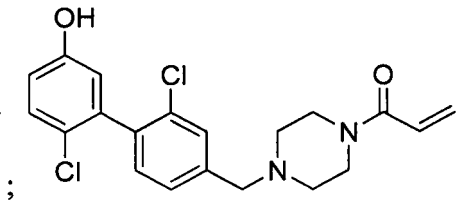
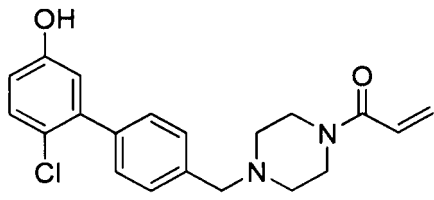
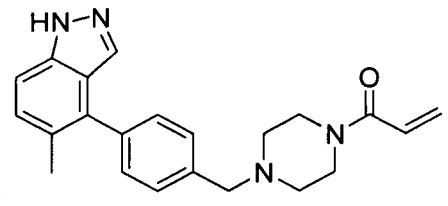
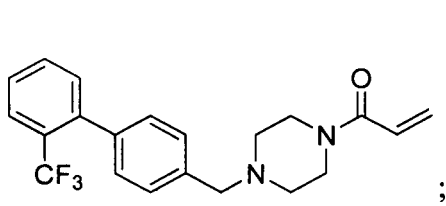
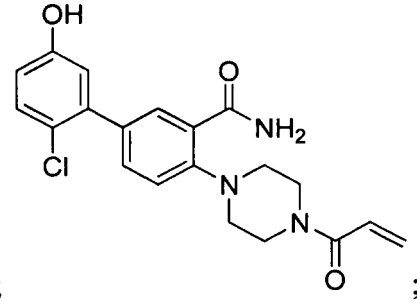
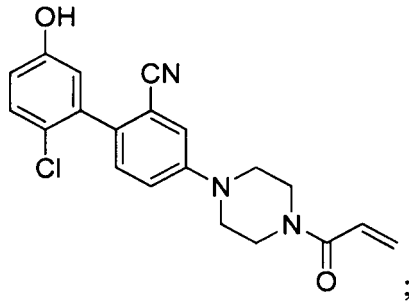
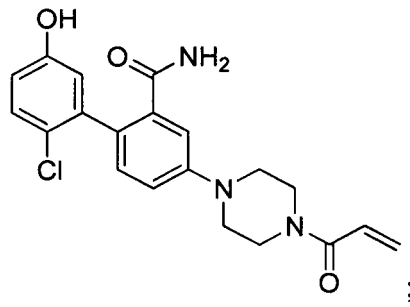
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una de las estructuras siguientes:

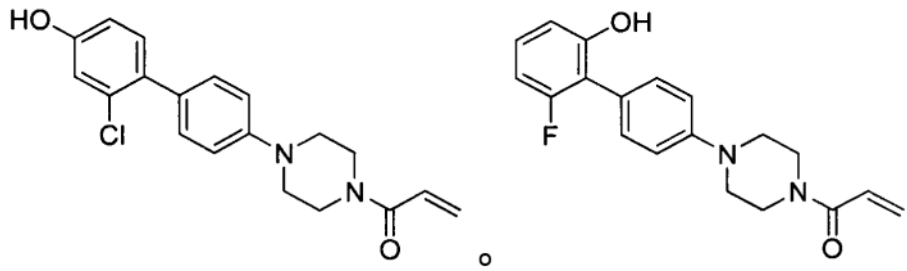


15



20





13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica a un sujeto que lo necesite, preferentemente en la que el cáncer está mediado por una mutación KRAS G12C, HRAS G12C o NRAS G12C.
- 10
15. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 14, en la que el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer pancreático, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón.

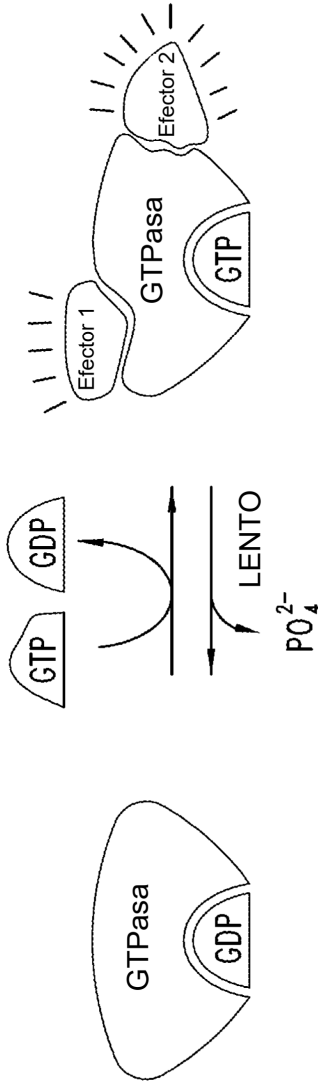


FIG. 1

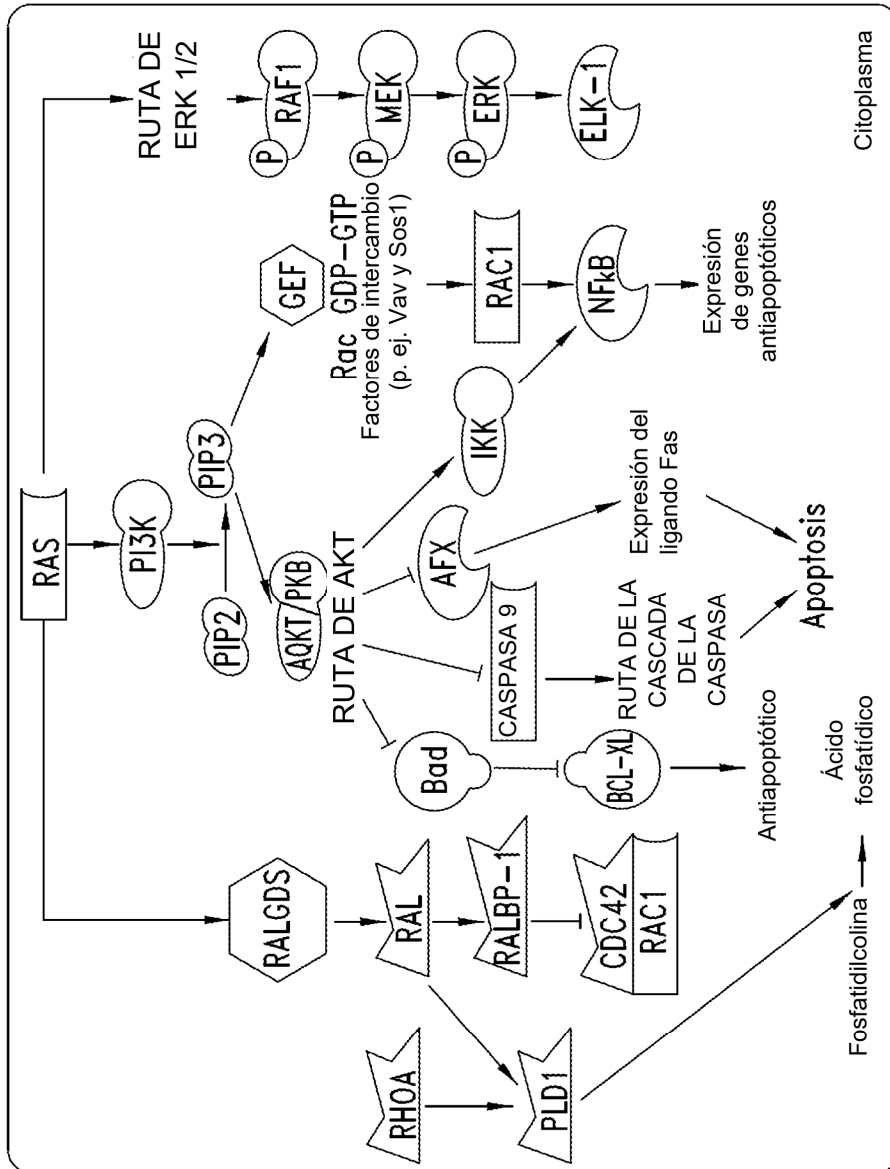


FIG. 2

Oncogen	Tipo de tumor	Frecuencia tumoral acumulada (todos los tumores)
Bcr-Abl	90% LMC	<1%
EGFR	10% CPNMC	<5%
ALK	5% CPNMC	<1%
B-Raf	66% Melanoma	<5%
Flt3	25% LMA	<1%
PI3k α	25 % de mama; 25 % Endometrial; 15% CRC	15-20%
K-Ras	>80% Pancreático; > 40 % de colon > 20 % pulmonar	~20%

FIG. 3