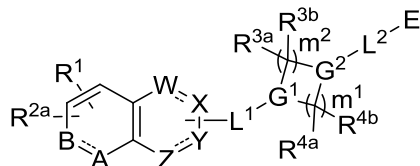


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Examen de Forma)

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



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, profármaco o estereoisómero del mismo, caracterizado porque:

A es CR¹, CR^{2b}, NR⁷ o S;

B es una unión, CR¹ o CR^{2c};

G¹ y G² son cada uno por separado N o CH;

W, X e Y son cada uno por separado N, NR⁵ o CR⁶;

Z es una unión, N o CR^{6a} o Z es NH cuando Y es C=O;

L¹ es una unión o NR⁷;

L² es una unión o alquileo;

R¹ es heterociclilo, heteroarilo o arilo;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno por separado H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo;

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

anillo carbocíclico o heterocíclico;

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

R^5 es, en cada caso, por separado H, alquilo C₁-C₆ o una unión a L¹;

R^6 es, en cada caso, por separado H, oxo, ciano, cianoalquilo, amino, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilcarbonilo, aminilsulfonilo, -CO₂NR^aR^b, en donde R^a y R^b, son cada uno por separado H o alquilo C₁-C₆ o R^a y R^b se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amindinilalquilo, amidinilalcoxi, amindinilalquilaminilo, guanidinilalquilo, guanidinilalcoxi, guanidinilalquilaminilo, alcoxi C₁-C₆, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi, alquilcarbonilaminilalcoxi, alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heterociciloxi, heterocicilalquiloxi, heterocicilaminilo, heterocicilalquilaminilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilaminilo, heteroarilalquilaminilo, arilo, ariloxi, arilaminilo, arilalquilaminilo, arilalquiloxi o una unión a L¹;

R^{6a} es H, alquilo o una unión a L¹;

R^7 es H o alquilo C₁-C₆

m^1 y m^2 son cada uno por separado 1, 2 o 3;

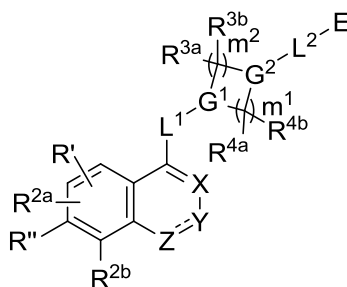
==== indica un enlace sencillo o doble de modo que todas las valencias se cumplen; y

E es una porción electrofílica capaz de formar una unión covalente con el residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

en donde como mínimo uno de W, X, Y o Z es CR⁶ donde R⁶ es una unión a L¹ o como mínimo uno de W, X o Y es NR⁵, en donde R⁵ es una unión a L¹ y

en el entendido de que como mínimo uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} no es H cuando R¹ es piridilo.

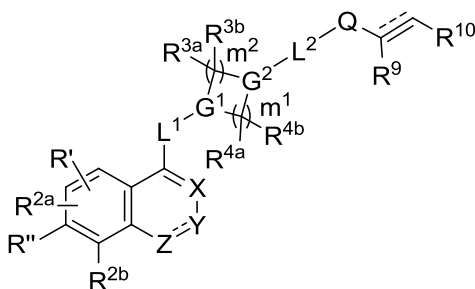
2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I'):



(I'),

en donde R' es R¹ y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R¹.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I'a):



(I'a)

en donde:

$\equiv$ representa una unión doble o triple;

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

R⁸ es H, alquiloC₁-C₆ o hidroxilalquilo;

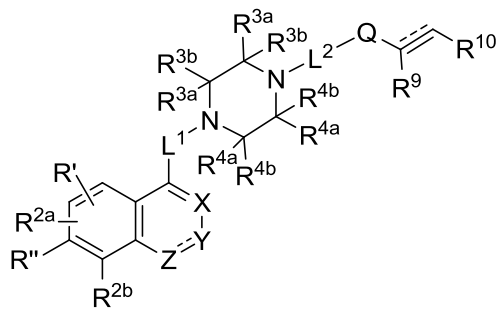
R^{8'} es H, -OH, -CN o alquiloC₁-C₆;

cuando $\equiv$ es una unión doble entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC₁-C₆, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

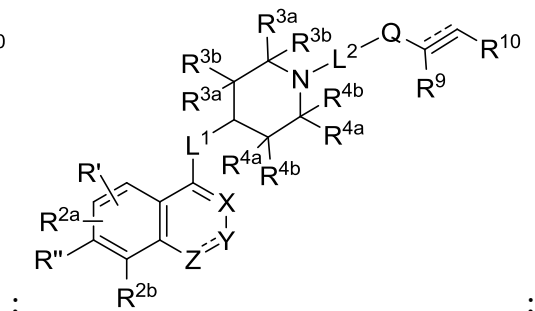
cuando $\equiv$ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquilo C_1 - C_6 , aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

R' es R^1 y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R^1 .

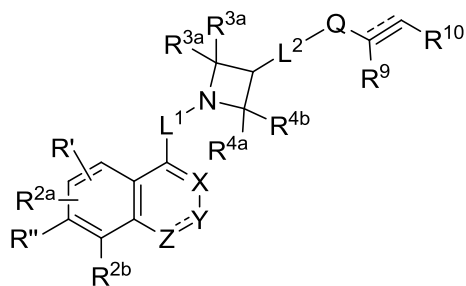
4. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e):



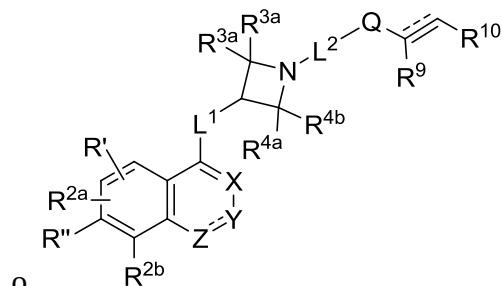
(I'b)



(I'c)

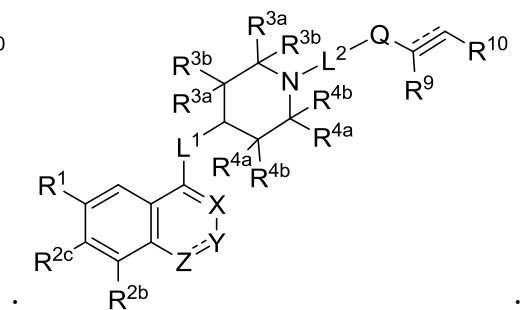
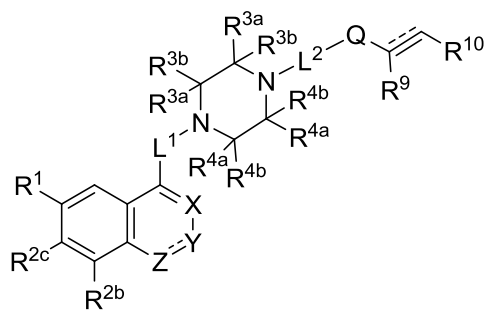


(I'd)

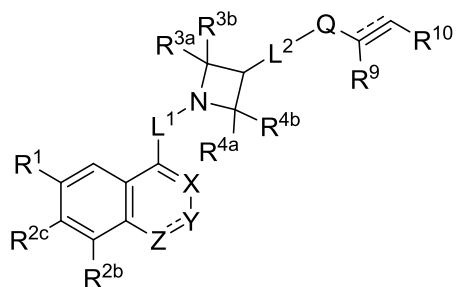


(I'e)

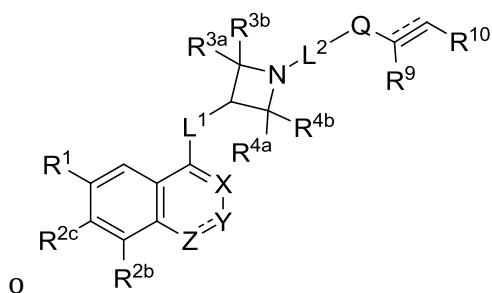
5. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'f), (I'g), (I'h) o (I'i):



(I'f)



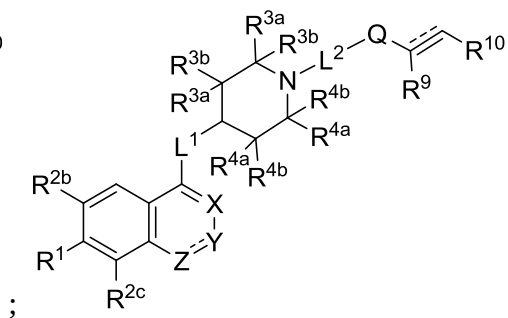
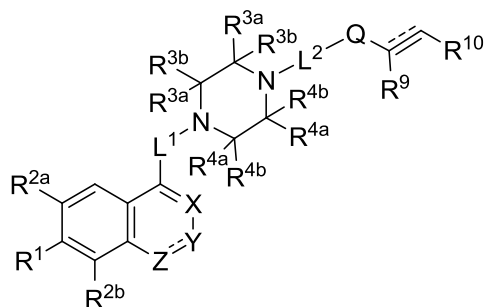
(I'g)



(I'h)

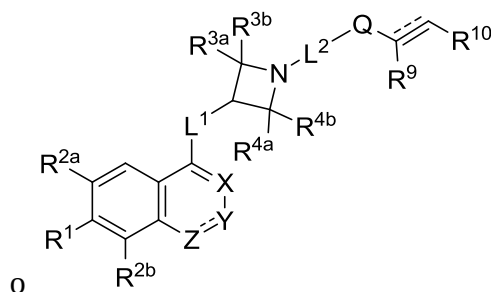
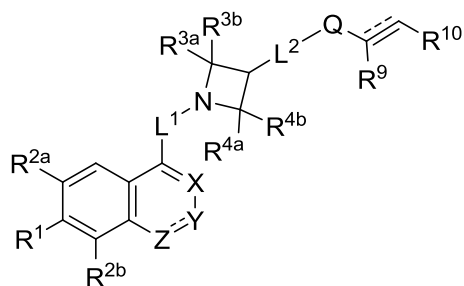
(I'i)

6. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'j), (I'k), (I'l) o (I'm):



(I'j)

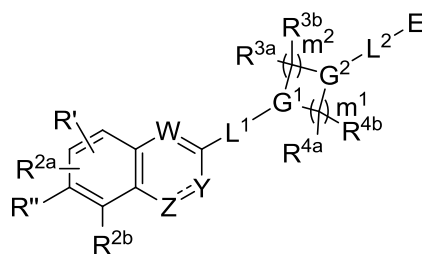
(I'k)



(I'l)

(I'm)

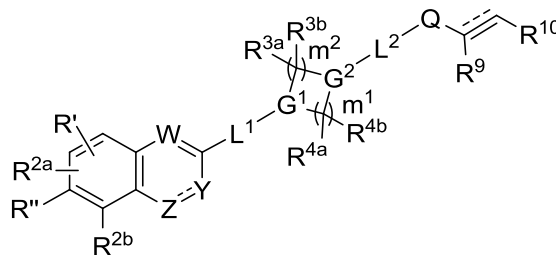
7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I''):



(I''),

en donde R' es R¹ y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R¹.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 7, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I''a):



(I''a)

en donde:

$\equiv$ representa una unión doble o triple;

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

R⁸ es H, alquiloC₁-C₆ o hidroxilalquilo;

R^{8'} es H, -OH, -CN o alquiloC₁-C₆;

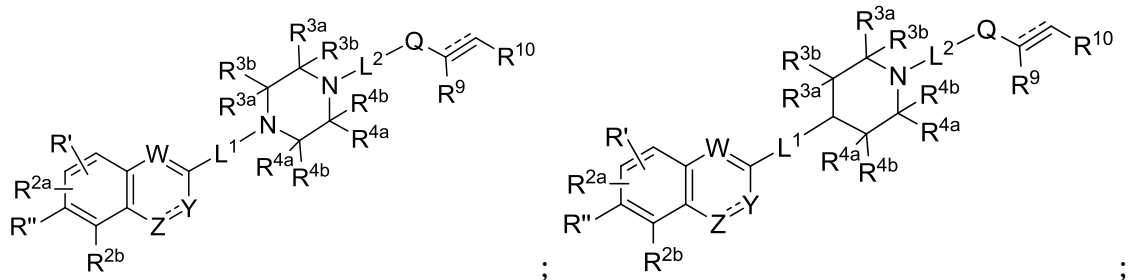
cuando $\equiv$ es una unión doble entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquiloC₁-C₆, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cuando $\equiv$ es una unión triple entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquiloC₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

R' es R¹ y R'' es R^{2c} o R' es H y R'' es R¹.

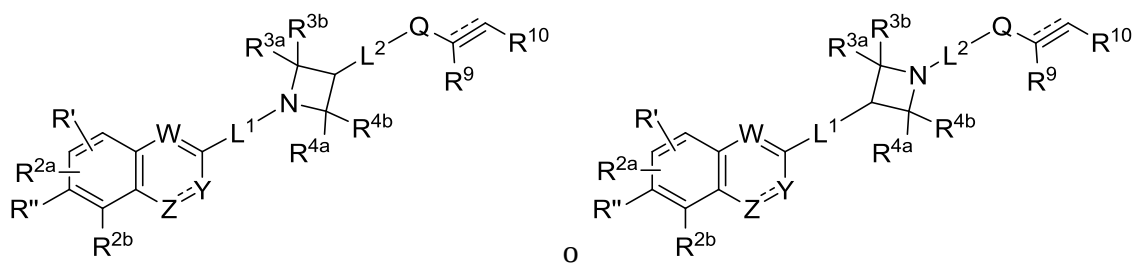
9. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 8, caracterizado porque el

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



(I''b)

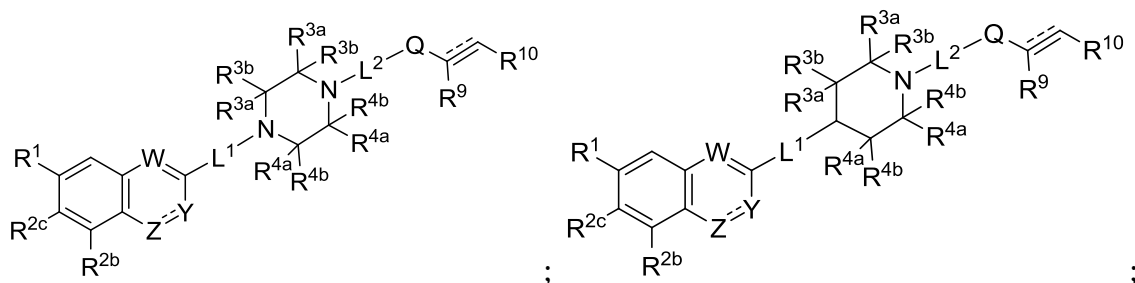
(I''c)



(I''d)

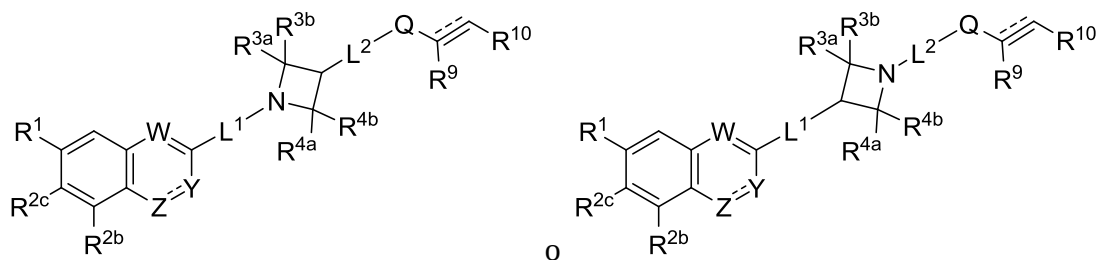
(I''e)

10. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 9, en donde el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''f), (I''g), (I''h) o (I''i):



(I''f)

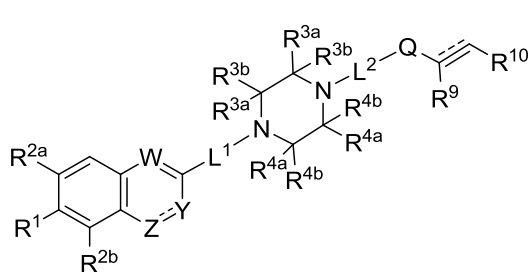
(I''g)



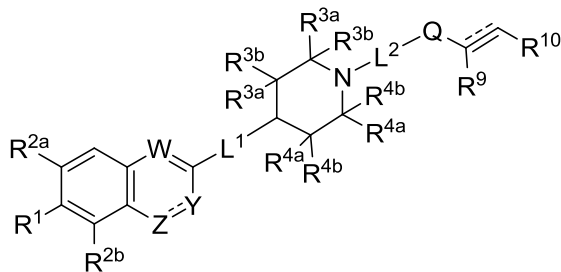
(I''h)

(I''i)

11. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 9, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I''j), (I''k), (I''l) o (I''m):



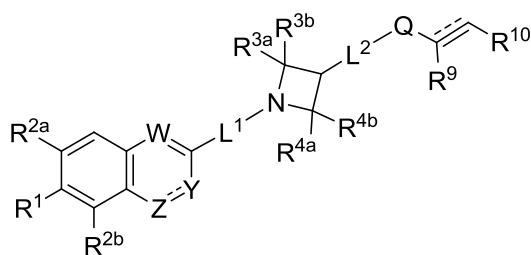
;



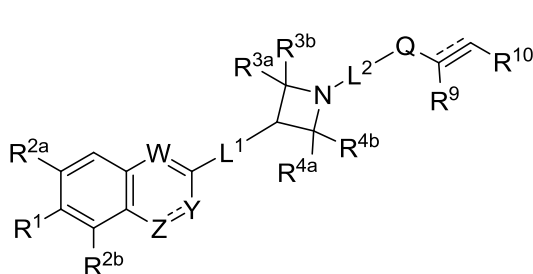
;

(I''j)

(I''k)



o

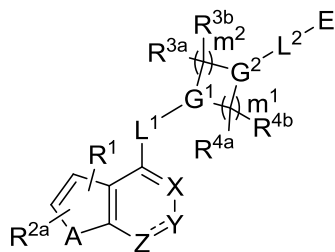


.

(I''l)

(I''m)

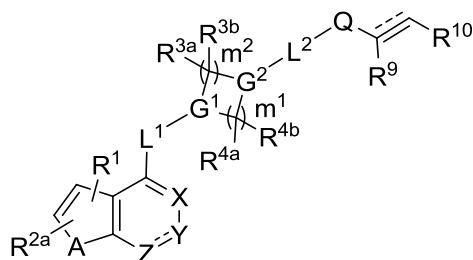
12. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''):



(I''')

en donde A es NH o S.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 12, caracterizado porque el compuesto tiene la estructura siguiente (I'''a):



(I'''a)

en donde:

$\equiv$ representa una unión doble o triple;

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

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

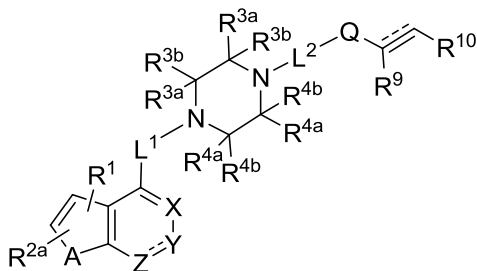
$R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 ; y

cuando $\equiv$ es una unión doble entonces R^9 y R^{10} son cada uno por separado H, ciano, carboxilo, alquilo C_1-C_6 , alcóxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo o R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

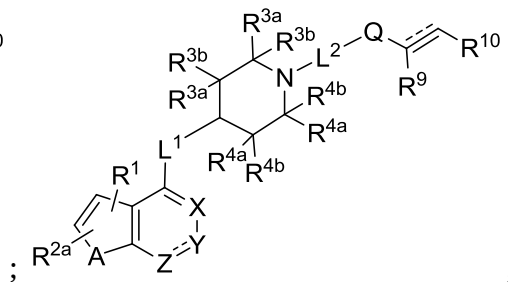
cuando $\equiv$ es una unión triple entonces R^9 está ausente y R^{10} es H, alquilo C_1-C_6 , aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo; y

A es NH o S.

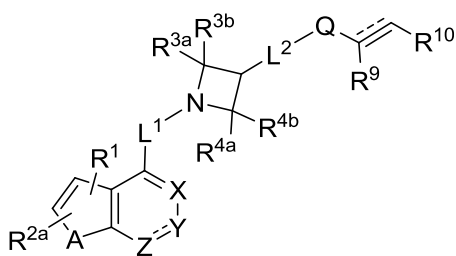
14. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 13, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''b), (I'''c), (I'''d) o (I'''e):



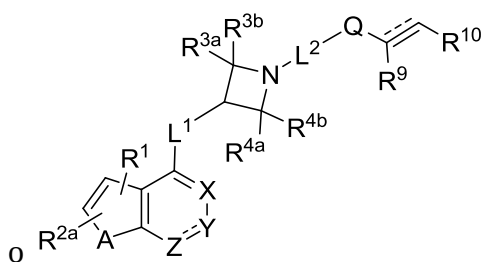
(I'''b)



(I'''c)

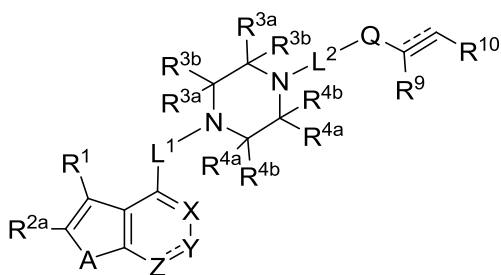


(I'''d)

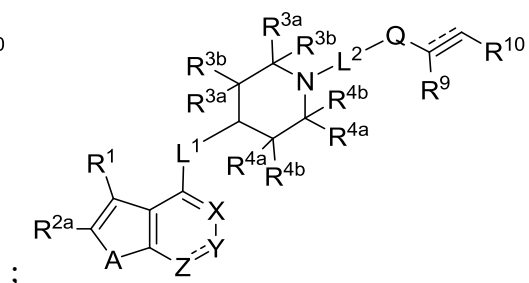


(I'''e)

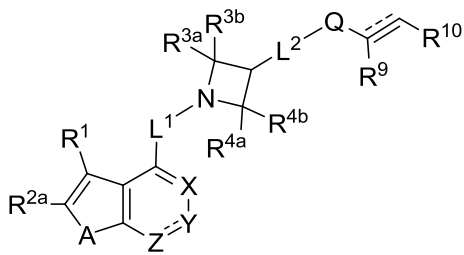
15. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto tiene una de las estructuras siguientes (I'''f), (I'''g), (I'''h) o (I'''i):



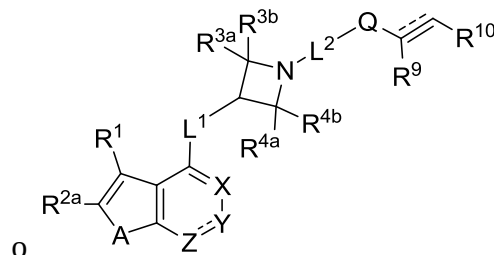
(I'''f)



(I'''g)



(I'''h)



(I'''i)

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-15, caracterizado porque R¹ es arilo.

17. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 16, caracterizado porque R¹ es fenilo.

18. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 16, caracterizado porque R^1 es naftilo.

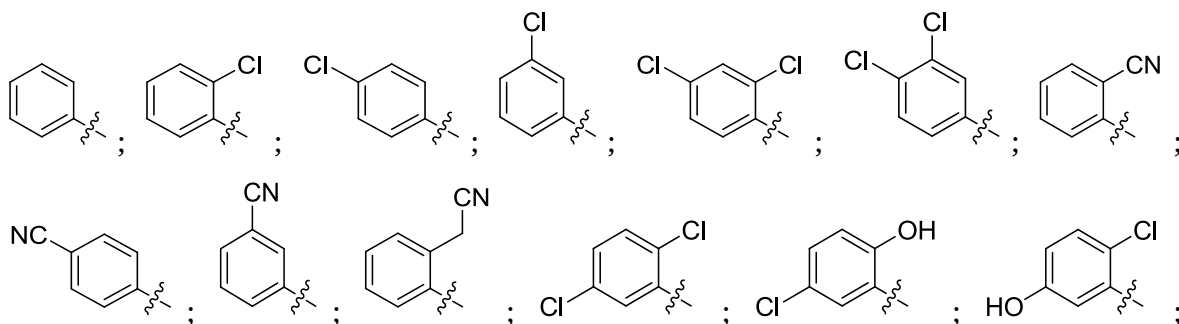
19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 16-18, caracterizado porque R^1 es no sustituido.

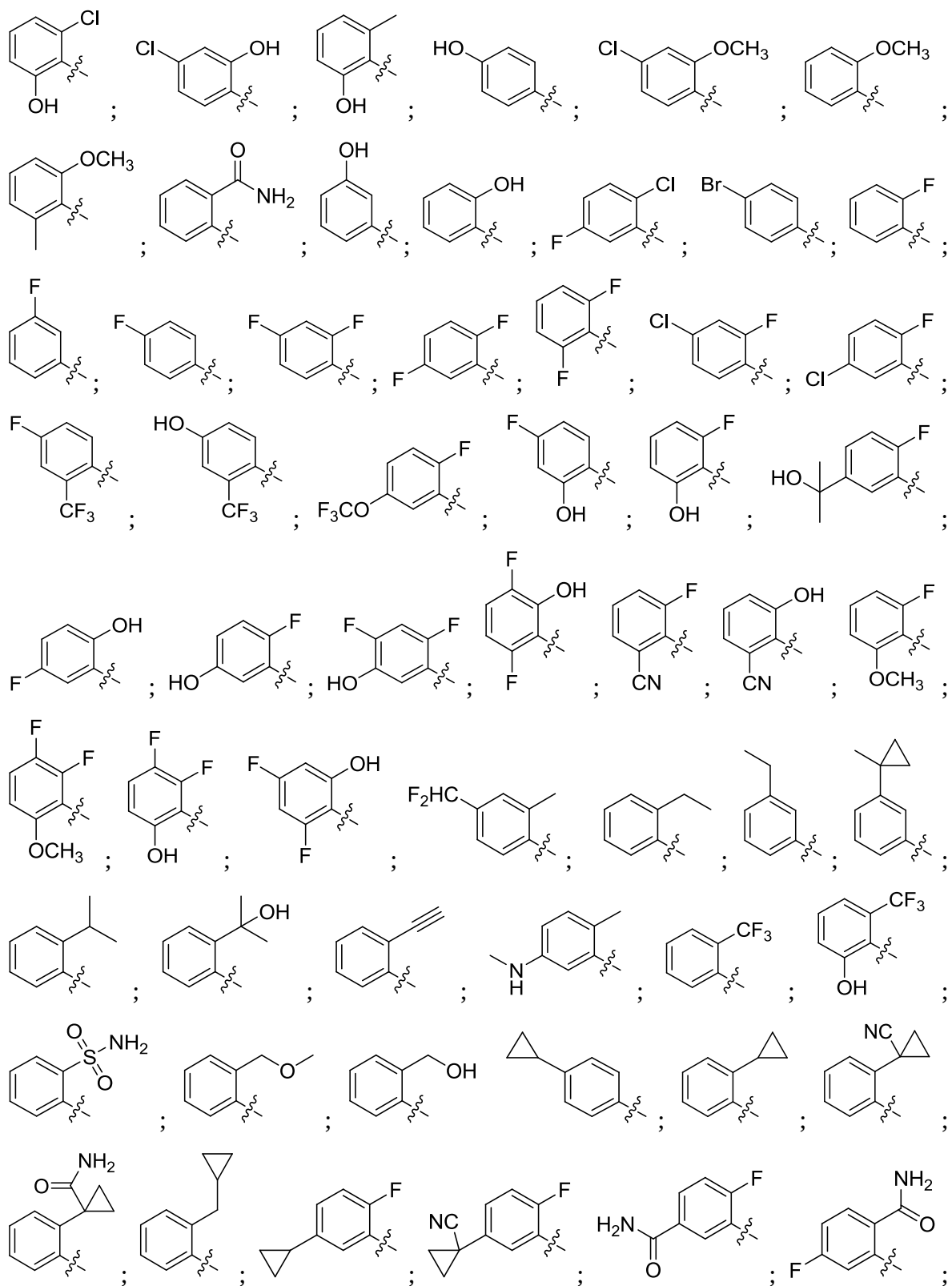
20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 16-18, caracterizado porque R^1 es sustituido por uno o más sustituyentes.

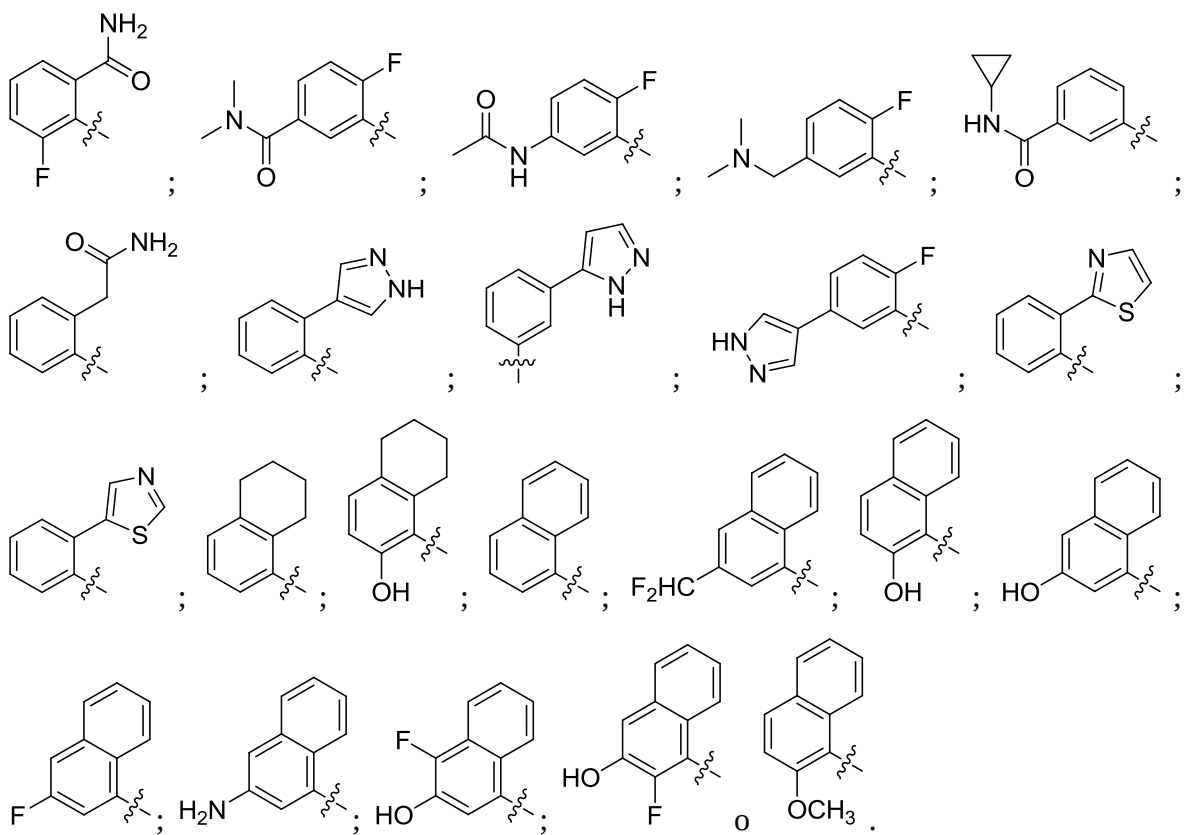
21. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 20, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de halo, ciano, cianoalquilo C_1-C_6 , cianocicloalquilo C_3-C_8 , hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquilaminilo C_1-C_6 , alquilcarbonilaminilo C_1-C_6 , hidroxilalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxialquilo C_1-C_6 , aminilosulfona, aminilcarbonilo, aminilcarbonilalquilo C_1-C_6 , aminilcarbonilcicloalquilo C_3-C_8 , alquilaminilcarbonilo C_1-C_6 , cicloalquilaminilcarbonilo C_3-C_8 , cicloalquilalquilo C_3-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8 fusionado y heteroarilo.

22. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 21, caracterizado porque los sustituyentes se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, hidroxilmetilo, metoxi, metoximetilo, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, aminilcarbonilo y ciclopropilo.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-22, caracterizado porque R^1 tiene una de las estructuras siguientes:







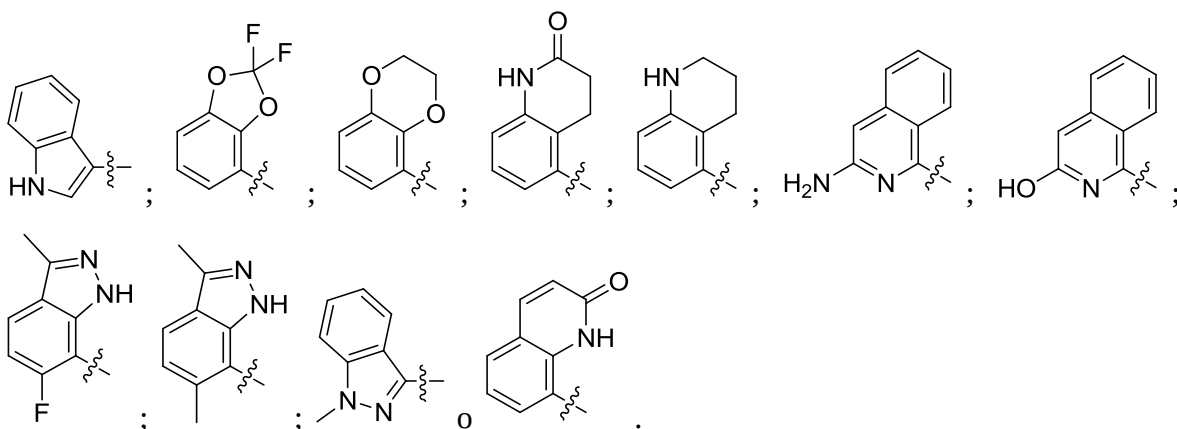
24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-15, caracterizado porque R^1 es heteroarilo.

25. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 24, caracterizado porque R^1 comprende oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos.

26. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 24, caracterizado porque R^1 es tiofenilo, piridinilo, piridinonilo, pirimidinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzodioxazolilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, tetrahydroquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, indolinonilo, benzotiofenilo o dihidrobenzodioxinilo.

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 24-26, caracterizado porque R^1 es no sustituido.

-
- Chemical structures of 120 heterocyclic compounds, including thiophene, furan, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, selenophene, silole, and various fused and substituted rings, each with a wavy line indicating a connection point.



32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^{2a} es H.

33. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^{2a} es halo.

34. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 33, caracterizado porque R^{2a} es cloro o fluoro.

35. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^{2a} es alquilo C_1 - C_6 .

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-31, caracterizado porque R^{2a} es cicloalquilo C_3 - C_8 .

37. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 36, caracterizado porque R^{2a} es ciclopropilo.

38. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2b} y R^{2c} , cuando están presentes, son H.

39. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-37,

caracterizado porque R^{2b} y R^{2c} , cuando están presentes, son cada uno por separado halo.

40. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2b} , cuando está presente, es halo.

41. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-37, caracterizado porque R^{2c} , cuando está presente, es halo.

42. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 39-41, caracterizado porque halo es cloro o fluoro.

43. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es $-C(=O)-$.

44. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es $-S(=O)_2-$.

45. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es $-NR^8C(=O)-$.

46. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5-42, caracterizado porque Q es $-NR^8S(=O)_2-$.

47. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 45 o 46, caracterizado porque R^8 es H.

48. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 45 o 46, caracterizado porque R^8 es hidroxilalquilo.

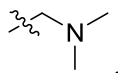
49. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 48, caracterizado porque hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.

50. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5-49, caracterizado porque como mínimo uno de R^9 o R^{10} es H.

51. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 50, caracterizado porque cada uno de R^9 y R^{10} son H.

52. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5-50, caracterizado porque R^{10} es alquilaminilalquilo.

53. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 52, caracterizado porque R^{10} tiene la estructura siguiente:



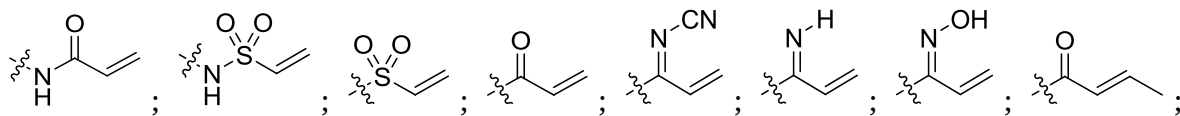
54. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5-50, caracterizado porque R^{10} es hidroxilalquilo.

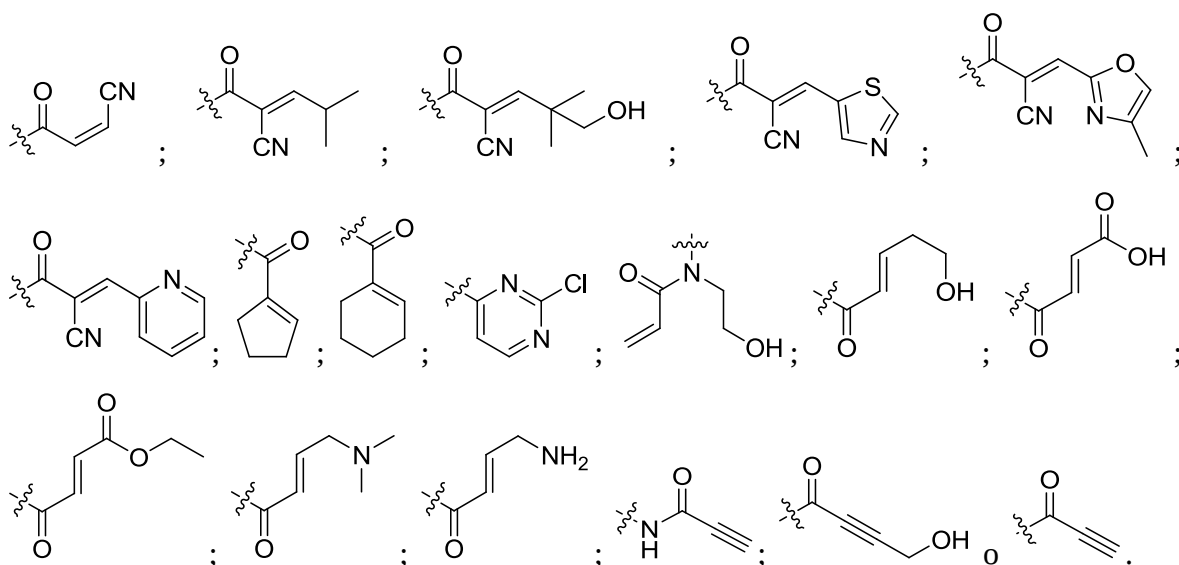
55. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 54, caracterizado porque hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.

56. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 5-49, caracterizado porque R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico.

57. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 56, caracterizado porque el anillo carbocíclico es un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo.

58. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-57, caracterizado porque E tiene una de las estructuras siguientes:





59. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-58, caracterizado porque L^1 es una unión.

60. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-58, caracterizado porque L^1 es $-NR^7-$.

61. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 60, caracterizado porque L^1 es $-NH-$.

62. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-61, caracterizado porque L^2 es una unión.

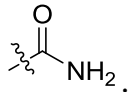
63. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-61, caracterizado porque L^2 es alquileo.

64. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 63, caracterizado porque L^2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

65. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-64, caracterizado porque R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son H.

66. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-64, caracterizado porque R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo.

67. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 66, caracterizado porque

aminilcarbonilo es .

68. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-64, caracterizado porque R^{3a} o R^{4a} es ciano.

69. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-68, caracterizado porque Z es N.

70. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 69, caracterizado porque X es N.

71. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 69, caracterizado porque Y es N.

72. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 70, caracterizado porque Y es CR^6 , en donde R^6 es H y W es CR^6 , en donde R^6 es una unión a L^1 .

73. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 69, caracterizado porque Y es CR^6 , en donde R^6 es H, W es CR^6 , en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6 , en donde R^6 es ciano, metoxi o amino.

74. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 73, caracterizado porque X es CR^6 y R^6 es ciano.

75. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 71, caracterizado porque W es CR^6 , en donde R^6 es una unión a L^1 y X es CR^6 , en donde R^6 es H.

76. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque Z es una unión.
77. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 o 76, caracterizado porque Y es NR⁵.
78. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 77, caracterizado porque R⁵ es H.
79. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque X o Y es CR⁶.
80. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 79, caracterizado porque R⁶ es ciano, metoxi o amino.
81. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1.
82. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-81 y un soporte aceptable farmacéuticamente.
83. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 82, caracterizada porque la composición farmacéutica está formulada para administración oral.
84. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 83, caracterizada porque la composición farmacéutica está formulada para inyección.
85. Un método de regulación de la actividad de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, caracterizado porque comprende la reacción de la proteína KRAS Mutante G12C con el compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-81.

86. Un método para inhibir la proliferación de una población celular, caracterizado porque comprende poner en contacto la población celular con el compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-81.

87. El método de conformidad con la Reivindicación 86, caracterizado porque la inhibición de proliferación se mide como una disminución de la viabilidad celular de la población celular.

88. Un método para preparar una proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C mutante marcada, caracterizado porque comprende la reacción de KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C con un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-81, para obtener una proteína KRAS, HRAS o NRAS G12C marcada.
