

(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero, estereoisómero o profármaco del mismo, en donde R¹, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, G¹, G², L¹, L², m¹, m², A, B, W, X y, Z y E son según se definen en el presente documento. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos anteriores de la estructura (I) y un portador aceptable farmacéuticamente se proporcionan también en otras modalidades diversas.

En otras modalidades, la presente invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualesquiera uno o más de los compuestos de la estructura (I) a un sujeto que lo necesite.

Otros métodos proporcionados incluyen un método para regular la actividad de una proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C, el método comprende la reacción de la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C con cualquiera de los compuestos de la estructura (I). En otras modalidades, se proporciona también un método para inhibir la proliferación de una población celular, el método comprende poner en contacto la población

quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente de cáncer mediante diversos métodos, incluyendo vía intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de supositorio.

"Profármaco" significa un compuesto que puede ser convertido en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto activo biológicamente descrito en el presente documento (por ejemplo, el compuesto de la estructura (I)). Por ende, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto activo biológicamente que es aceptable farmacéuticamente. En algunos aspectos, un profármaco es inactivo cuando se administra a un sujeto pero es convertido en vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona una exposición sobre profármacos 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, ambos incorporados en su totalidad al presente documento mediante referencia. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier portador unido de manera covalente, lo cual

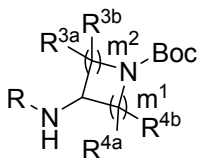
radicales arilo sustituidos como radicales arilo no sustituidos.

El término "la composición farmacéutica" se refiere a formulación de un compuesto de la invención y un medio aceptado en general en la tecnología para la distribución del compuesto activo biológicamente a mamíferos, *por ejemplo*, seres humanos. El medio incluye todos los portadores aceptables farmacéuticamente, diluyentes o excipientes de los mismos.

"Portador, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente" incluye no taxativamente cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservador, tinte/colorante, potenciador de sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos como aceptable para el uso en seres humanos o animales domésticos. Los compuestos de la invención o sus sales aceptables farmacéuticamente pueden contener uno o más centros asimétricos y, por ende, pueden propiciar enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas definidas, en términos de absoluta estereoquímica, como (R)- o (S)- o, as (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémica y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-,

compuesto deseado cuando se siguen los procedimientos generales descritos en el presente documento. Se pueden agregar diversos sustituyentes a diversos puntos en el esquema sintético para preparar el compuesto deseado.

Adicionalmente, la persona capacitada en la tecnología podrá reconocer que es posible realizar ciertas modificaciones de los esquemas anteriores y de aquellos proporcionados en los ejemplos para preparar modalidades diferentes de compuestos de la estructura (I). Por ejemplo, para facilidad de ilustración, la mayoría de los procedimientos generales representan la preparación de compuestos de la estructura (I) en donde L^1 es una unión. Sin embargo, la persona capacitada en la tecnología reconocerá fácilmente que los compuestos en donde L^1 es NR^7 pueden ser preparados mediante la sustitución de un heterociclo que tiene la estructura siguiente (véase por ejemplo, Método C):



donde R es H, un grupo protector o alquilo C_1 - C_6 .

Composiciones farmacéuticas

Otras modalidades están dirigidas a composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica comprende cualquiera (o más) de los compuestos anteriores y un portador aceptable farmacéuticamente. En algunas modalidades, la

crónicamente sobre una base permanente, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención son administrados en dosis. Es conocido en la tecnología que debido a las variaciones de un sujeto a otro en cuanto a la farmacocinética del compuesto, la individualización del régimen de dosis es necesaria para una terapia óptima. La dosificación de un compuesto de la invención puede hallarse mediante experimentación por rutina a la luz de la presente revelación.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están formulados como composiciones farmacéuticas. En modalidades específicas, se formulan las composiciones farmacéuticas de una manera convencional usando uno o más portadores aceptables fisiológicamente que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para obtener preparaciones que se puedan usar desde el punto de vista farmacéutico. La formulación correcta depende de la ruta de administración escogida. Cualquier técnica, portador y excipiente aceptable farmacéuticamente puede ser adecuado para formular las composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack

Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Se proporcionan el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la estructura (I) y diluyente(s), excipiente(s) o portador(s) aceptable farmacéuticamente. En ciertas modalidades, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las cuales compuestos de la estructura (I) son mezclados con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación. Abarcadas en el presente documento están todas las combinaciones de activos establecidos en la sección de terapias de combinación más adelante y en toda la revelación. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la estructura (I).

Una composición farmacéutica, según se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de la estructura (I) con otros componentes químicos, como por ejemplo portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas modalidades, la puesta en práctica de

formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En modalidades específicas, las soluciones incluyen soluciones amortiguadores y/o excipientes compatibles fisiológicamente.

En otra modalidad, los compuestos descritos en el presente documento son formulados para administración oral. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan combinando los compuestos activos con, por ejemplo, portadores o excipientes aceptables farmacéuticamente. En diversas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento están formulados en formas de dosis oral que incluyen, únicamente a modo de ejemplo, tabletas, polvos, píldoras, grageas, capsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, compuestos acuosos, suspensiones y otros semejantes.

En ciertas modalidades, se obtienen preparaciones farmacéuticas para el uso oral mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, triturando opcionalmente la mezcla obtenida y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, de así desearlo, para obtener los núcleos de las tabletas o grageas. Son excipientes adecuados, en particular, rellenos como por ejemplo azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como por ejemplo: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de

compuestos de la estructura (I) se logra por medio de parches iontoforéticos y otros semejantes. En ciertas modalidades, los parches transdérmicos proporcionan distribución controlada de los compuestos de la estructura (I). En modalidades específicas, la velocidad de absorción es disminuida a través de membranas controladoras de velocidad o mediante la captura del compuesto dentro de una matriz o gel de polímero. En modalidades alternativas, se usan reforzadores de absorción para incrementar la absorción. Los reforzadores de absorción o portadores incluyen solventes aceptable farmacéuticamente absorbibles que apoyan el paso a través de la piel. Por ejemplo, en una modalidad, los dispositivos transdérmicos están en forma de apósito que comprende una pieza de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para distribuir el compuesto hacia la piel del receptor a una velocidad controlada y determinada previamente durante un período prolongado y medios que fijan el dispositivo a la piel.

En otras modalidades, los compuestos de la estructura (I) están formulados para administración por inhalación. Diversas formas adecuadas para administración por inhalación incluyen no taxativamente, aerosoles, nieblas o polvos. Composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos de la estructura (I) se distribuyen cómodamente en forma de aerosol de paquetes a presión o un nebulizador, con el uso de

propulsores adecuados (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados). En modalidades específicas, la unidad de dosis de un aerosol presurizado es determinada proporcionando una válvula para distribuir una cantidad medida. En ciertas modalidades, cápsulas y cartuchos, por ejemplo, únicamente a modo de ejemplo, de gelatina para usar en un inhalador o insuflador se formulan con un contenido de mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada como por ejemplo lactosa o almidón.

En otras modalidades adicionales, los compuestos de la estructura (I) están formulados en composiciones rectales como por ejemplo enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de jalea, o enemas de retención, que contiene bases de supositorio convencional, como por ejemplo manteca de coco u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos como por ejemplo polivinilopirrolidona, PEG y otros semejantes. En formas de supositorio de las composiciones, una cera de bajo punto de fusión como por ejemplo, no taxativamente, una mezcla de glicéridos de ácido graso, opcionalmente se funde primero en combinación con manteca de cacao.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas están formuladas de cualquier manera convencional que usa uno o más portadores aceptables

fisiológicamente que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse desde el punto de vista farmacéutico. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida. Cualesquiera técnicas, portadores y excipientes adecuados aceptables farmacéuticamente pueden usarse opcionalmente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la estructura (I) se fabrican de manera convencional, como por ejemplo, únicamente a modo de ejemplo, por medio de mezclado convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulado, captura o compresión.

Composiciones farmacéuticas incluyen como mínimo un portador, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente y como mínimo un compuesto de la estructura (I), descrita en el presente documento como ingrediente activo. El ingrediente activo está en forma de ácido libre o de base libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente. Adicionalmente, los métodos y composiciones farmacéuticas según se describen en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (denominadas también polimorfos), así como metabolitos activos 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.

Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento abarcan formas sin solvatar así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables como por ejemplo agua, etanol y otros semejantes. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento se consideran también revelados en el presente documento. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas opcionalmente incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, como por ejemplo agentes preservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, soluciones reguladoras y/o otras sustancias valiosas terapéuticamente. Métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen la formulación de los compuestos con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente, para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen no taxativamente, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, píldoras y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en los cuales un compuesto es disuelto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelos o nanopartículas que comprenden un compuesto según se revela en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen no taxativamente, geles, suspensiones y cremas. La forma de las

uno o más antioxidantes para reforzar la estabilidad química según corresponda. Antioxidantes adecuados incluyen, únicamente a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En ciertas modalidades, composiciones de suspensión acuosa se empacan en envases de una dosis que no pueden volver a cerrarse. Como alternativa, se usan envases de dosis múltiples que pueden volver a cerrarse, en los cuales lo normal es que incluyen un conservador en la composición.

En modalidades alternativas, se usan otros sistemas de distribución para compuestos hidrofóbicos. Liposomas y emulsiones son ejemplos de vehículos de distribución o portadores útiles en el presente documento. En ciertas modalidades, se usan también solventes orgánicos como por ejemplo N-metilopirrolidona. En modalidades adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se distribuyen usando en sistema de liberación sostenida, como por ejemplo matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos materiales de liberación sostenida son útiles en el presente documento. En algunas modalidades, la liberación de cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos desde una cantidad pequeña semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se usan estrategias adicionales para la estabilización de las

fármacos de prescripción o el prospecto del producto aprobado. En algunas modalidades, se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un portador farmacéutico compatible, se colocan en un envase apropiado y se etiquetan para el tratamiento de un estado indicado.

Métodos

La presente invención proporciona un método de inhibición de Señalización celular mediada por RAS que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de uno o más compuestos revelados en el presente documento. Se puede evaluar la inhibición de Transducción de señales mediadas por RAS y demostrarla a través de una amplia diversidad de maneras conocidas en la tecnología. Ejemplos no taxativos incluyen la observación de (a) una disminución de la actividad GTPasa de RAS; (b) una disminución de la afinidad de unión de GTP o un incremento de la afinidad de unión de GDP; (c) un incremento en K de GTP o una disminución en K de GDP; (d) una disminución de los niveles de moléculas de transducción de señalización cadena abajo en la ruta de RAS, como por ejemplo una disminución del nivel pMEK; y/o (e) una disminución de la unión del complejo RAS a las moléculas de señalización cadena abajo incluyendo no taxativamente Raf. Se pueden usar equipos y pruebas disponibles en el Mercado para determinar uno o más de los anteriores.

crecimiento celular independiente de anclaje y, en consecuencia, poseen el potencial de inhibir la metástasis de un tumor. Por lo tanto, en otra modalidad la revelación proporciona un método para inhibir la metástasis de un tumor, el método comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos revelada en el presente documento y un portador aceptable farmacéuticamente a un sujeto que lo necesite.

Las mutaciones KRAS, HRAS o NRAS G12C han sido además identificadas en malignidades hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan la sangre, la médula espinal y/o nodos linfáticos). Por lo tanto, ciertas modalidades están dirigidas a la administración de compuestos revelados (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesite tratamiento de una malignidad hematológica. Las malignidades incluyen no taxativamente leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos revelados en la presente pueden usarse para el tratamiento de enfermedades como por ejemplo Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mielogenosa Aguda (AML), Leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico de las células pequeñas (SLL), Leucemia mielogenosa crónica (CML), Leucemia monocítica aguda (AMoL) y/ o otras leucemias. En otras modalidades, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas como por ejemplo todos los subtipos de linfoma de Hodgkins o linfoma de no Hodgkins.