

INHIBIDORES DE MEK Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense núm. 63/488.807, presentada el 7 de marzo de 2023, solicitud provisional estadounidense núm. 63/479.131, presentada el 9 de enero de 2023, solicitud provisional estadounidense núm. 63/375.875, presentada el 16 de septiembre de 2022, y solicitud provisional estadounidense núm. 63/345.698, presentada el 25 de mayo de 2022, cuyas totalidades se incorporan en la presente mediante referencia.

CAMPO TÉCNICO

[0002] La presente descripción se relaciona con compuestos y métodos útiles para inhibir la proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa cinasa regulada por señal extracelular (MEK). La descripción también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente descripción y métodos para usar dichas composiciones en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cánceres.

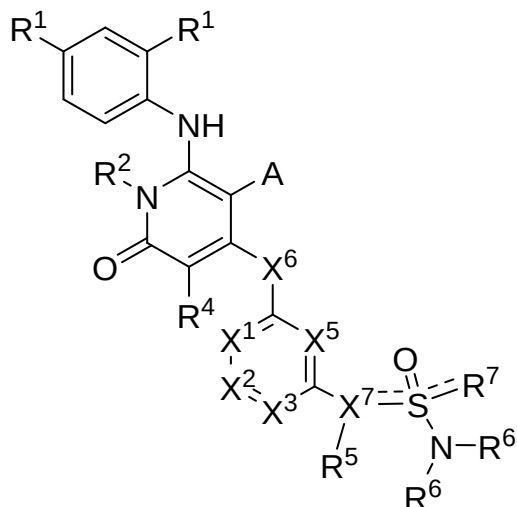
ANTECEDENTES

[0003] La activación de la vía de señalización de MAPK p42/44 que comprende proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa cinasa regulada por señal extracelular (ERK) (MEK)-ERK ha participado en la patogénesis y el avance de varios cánceres. La vía MEK-ERK a menudo se activa por la mutación de factores anteriores, BRAF o Ras, o por las señales de los receptores de superficie celular activados constitutivamente. La inhibición de MEK puede ser una estrategia prometedora para controlar el crecimiento tumoral, por ejemplo, los tumores asociados con la vía de señalización de MEK.

COMPENDIO

[0004] Actualmente se ha descubierto que los compuestos de la presente descripción y las composiciones farmacéuticamente aceptables de estos son eficaces como inhibidores de MEK.

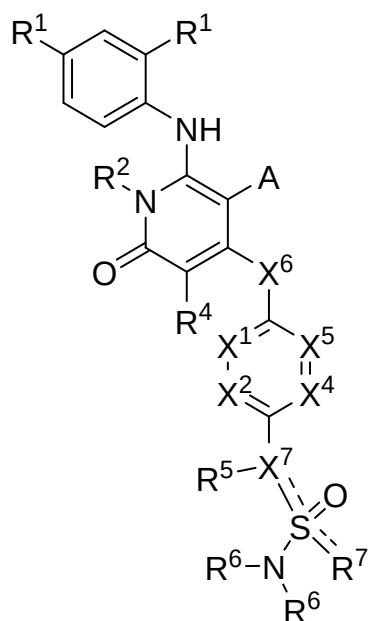
[0005] En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada variable es como se define y describe en el presente documento.

- 5 [0006] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (II):



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada variable es como se define y describe en el presente documento.

- 10 [0007] Otro aspecto de la descripción proporciona un método para tratar un trastorno mediado por MEK en un sujeto. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto

que lo necesite para tratar el trastorno mediado por MEK, como se describe adicionalmente en la descripción detallada.

[0008] Otro aspecto de la descripción proporciona un método para inhibir la actividad de MEK. El método comprende poner en contacto MEK o un complejo KSR-MEK o un complejo RAF-MEK con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, como se describe adicionalmente en la descripción detallada.

[0009] En algunos aspectos, los compuestos de la presente descripción, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de estos, son útiles para tratar trastornos proliferativos, tal como los cánceres que se describen en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] Los compuestos de la presente descripción, y las composiciones farmacéuticas de estos, son útiles como inhibidores de MEK. Sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los compuestos de la presente descripción pueden acoplarse directamente con el supresor de cinasa de Ras (KSR) en la interfaz de MEK, y que KSR puede remodelar la cavidad alostérica prototípica del inhibidor de MEK en el complejo KSR-MEK. Sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los compuestos de la presente descripción pueden unirse al complejo KSR-MEK y pueden alterar el complejo RAF-MEK relacionado.

I. Definiciones

[0011] Cuando se introducen elementos de los diferentes aspectos descritos en el presente documento, los artículos "un", "una", "el", "la", "dicho" y "dicha" significan que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales además de los elementos enumerados.

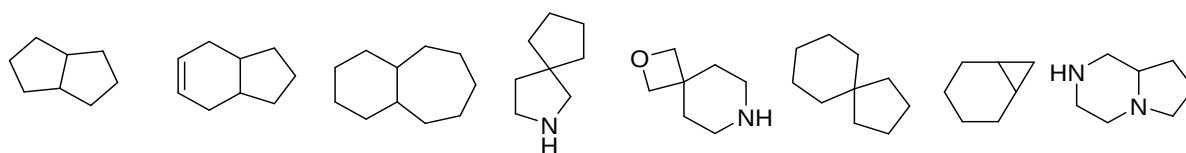
[0012] Los compuestos de la presente descripción incluyen los descritos en general en el presente documento, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies descritas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. A los efectos de la presente descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas

Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^{ta} Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente mediante referencia.

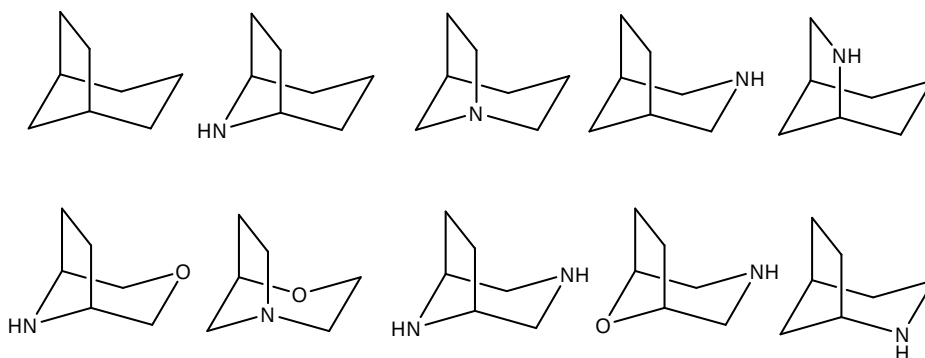
[0013] El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburos de cadena lineal (es *decir*, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En incluso otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₆ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alquenilo, alquínilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de estos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

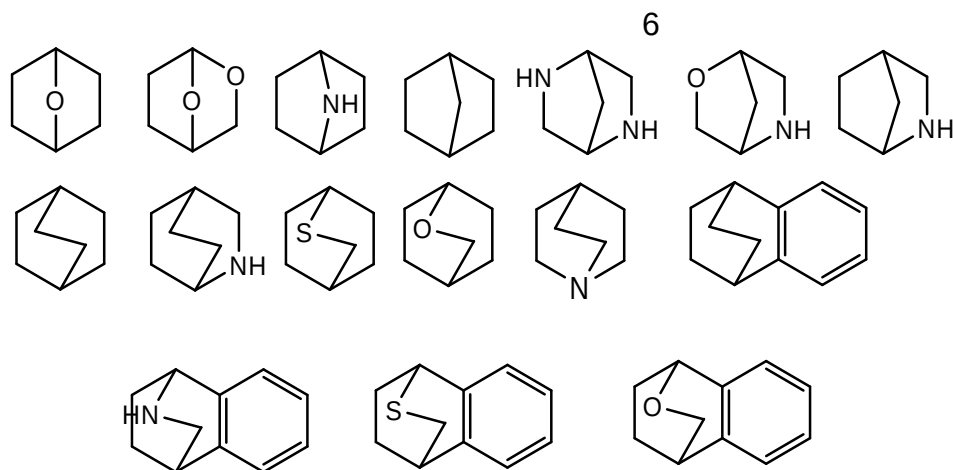
[0014] Como se usa en el presente documento, el término "anillo bicíclico" o "sistema de anillo bicíclico" se refiere a cualquier sistema de anillo bicíclico, es *decir*, carbocíclico o heterocíclico, saturado o que tiene una o más unidades de insaturación, que tiene uno o más átomos en común entre los dos anillos del sistema de anillos. Por lo tanto, el término incluye cualquier fusión de anillo permisible, tales como *orto*-fusionado o espirocíclico. Como se usa en el presente documento, el término "heterobicíclico" es un subconjunto de "bicíclico" que requiere que uno o más heteroátomos estén presentes en uno o ambos anillos del biciclo. Dichos heteroátomos pueden estar presentes en las uniones del anillo y están opcionalmente sustituidos, y pueden seleccionarse de nitrógeno (incluidos N-óxidos), oxígeno, azufre (incluidas las formas oxidadas, tales como sulfonas y sulfonatos), fósforo (incluidas las formas oxidadas, tales como fosfatos), boro, etc. En algunas modalidades, un

grupo bicíclico tiene 7-12 miembros en el anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Como se usa en el presente documento, el término "bicíclico con puente" se refiere a cualquier sistema de anillo bicíclico, es *decir*, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Tal como lo define la IUPAC, un "puente" es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo de cadena principal del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos de cadena principal (excluyendo hidrógeno). En algunas modalidades, un grupo bicíclico con puente tiene 7-12 miembros en el anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos grupos bicíclicos con puente son conocidos en la técnica e incluyen los grupos que se exponen a continuación, donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique lo contrario, un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se establece para los grupos alifáticos. De forma adicional o alternativa, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido. Los anillos bicíclicos ilustrativos incluyen:



Los bicíclicos con puente ilustrativos incluyen:





[0015] El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado. Los grupos alquilo inferiores ilustrativos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *tert*-butilo.

5 [0016] El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0017] El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo sustituido con N)).

[0018] El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

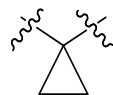
15 [0019] Como se usa en el presente documento, el término "cadena de hidrocarburos bivalente C_1-C_8 (o C_1-C_6) saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas bivalentes de alquilenos, alquenileno y alquinileno que son lineales o ramificadas, como se define en el presente documento.

[0020] El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo de polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

25 [0021] El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en

el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0022] Como se usa en el presente documento, el término "ciclopropilenilo" se refiere a un



5 grupo ciclopropilo bivalente de la siguiente estructura:

[0023] El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

[0024] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos uno anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros en el anillo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas modalidades de la presente descripción, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que puede tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

[0025] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto más grande, *por ejemplo*, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 π electrones compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterociclilo, donde el radical o el punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo,

indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenacinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar

5 indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo están opcionalmente e independientemente sustituidas.

10 [0026] Como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto monocíclico estable de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que es saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando

15 se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Por ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ⁺NR (como en pirrolidinilo sustituido con N).

20 [0027] Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo se puede sustituir opcionalmente. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo,

25 decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo está fusionado con uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifáticos,

30 tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo están

opcionalmente e independientemente sustituidas.

[0028] Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de
5 instauración, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

[0029] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la presente descripción pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más
10 hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición. Las
15 combinaciones de sustituyentes previstas por esta descripción son preferentemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se modifican sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas modalidades, su recuperación, purificación y uso
20 para uno o más de los propósitos descritos en el presente documento.

[0030] Cada sustituyente opcional en un carbono sustituible es un sustituyente monovalente seleccionado independientemente de halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar
25 sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-$
30

$C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-S(O)(NR^{\circ})R^{\circ}$; $-S(O)_2N=C(NR^{\circ}_2)_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ alquileo lineal o ramificado) $O-N(R^{\circ})_2$; o $-(C_{1-4}$ alquileo lineal o ramificado) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$.

[0031] Cada R° es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° que tomadas junto con sus átomos intermedios forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido por un sustituyente divalente en un átomo de carbono saturado de R° seleccionado de $=O$ y $=S$; o cada R° está opcionalmente sustituido con un sustituyente monovalente seleccionado independientemente de halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$, $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ alquileo lineal o ramificado) $C(O)OR^{\bullet}$, o $-SSR^{\bullet}$.

[0032] Cada $R^{\bullet}$ se selecciona independientemente de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada $R^{\bullet}$ no está sustituido o cuando está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos; o en donde un sustituyente opcional en un carbono saturado es un sustituyente divalente seleccionado independientemente de $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, o un sustituyente divalente unido a los carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" es $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático o un anillo de 5-6 miembros no sustituido, saturado, parcialmente insaturado, o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0033] Cuando R^* es C_{1-6} alifático, R^* está opcionalmente sustituido con halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ se selecciona independientemente de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de anillo que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuando está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos.

[0034] Un sustituyente opcional en un nitrógeno sustituible es independientemente $-R^+$, $-NR^+_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2NR^+_2$, $-C(S)NR^+_2$, $-C(NH)NR^+_2$, o $-N(R^+)S(O)_2R^+$; en donde cada R^+ es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alifático, $-OPh$ no sustituido, o un anillo no sustituido de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de anillo que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, dos apariciones independientes de R^+ , que tomadas junto con sus átomos intermedios forman un anillo no sustituido de 3–12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de anillo mono o bicíclico que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde cuando R^+ es C_1-C_6 alifático, R^+ está opcionalmente sustituido con halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ se selecciona independientemente de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de anillo que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuando está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos.

[0035] En algunas modalidades, "alquilo", como se usa solo o como parte de un grupo, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas o, en el caso de que estén presentes al menos 3 átomos de carbono, hidrocarburos cíclicos o combinaciones de estos y contengan 1 a 20 átomos de carbono (alquilo C_1-C_{20}), 1 a 10 átomos de carbono (alquilo C_1-C_{10}), 1 a 8 átomos de carbono (alquilo C_1-C_8), 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C_1-C_6), o 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C_1-C_4). En algunas modalidades, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

[0036] En algunas modalidades, "alcoxi" se refiere a —O-(alquilo), en donde "alquilo" es como se define anteriormente.

[0037] En algunas modalidades, "cicloalquilo", como se usa solo o en combinación, significa un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado, en donde cada resto cíclico contiene de 3 a 8 átomos de carbono, o de 3 a 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, los radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

[0038] En algunas modalidades, halógeno o halo es F, Cl, Br o I.

[0039] Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y están en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, incorporado en el presente documento mediante referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

[0040] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_1-C_4)_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio, amonio cuaternario y cationes de amina no tóxicos formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0041] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen todas las formas isoméricas (*por ejemplo*, enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la descripción.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos de forma isotópica. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, incluido el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente descripción. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de conformidad con la presente descripción.

[0042] Como se usa en el presente documento, el término "compuesto proporcionado" se refiere a cualquier género, subgénero y/o especie de inhibidor de MEK expuesto en el presente documento.

[0043] Como se usa en el presente documento, los términos "inhibidor" o "inhibidor de MEK" o "antagonista de MEK" se definen como un compuesto que se une y/o inhibe MEK con afinidad medible. En algunas modalidades, la inhibición en presencia de un inhibidor de MEK o un antagonista de MEK se observa de manera dependiente de la dosis. En algunas modalidades, la señal medida (*por ejemplo*, actividad de señalización o actividad biológica)

- es al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 %, o al menos aproximadamente 100 % inferior a la señal medida con un control negativo en condiciones comparables. La potencia de un inhibidor normalmente se define por su valor IC_{50} (la mitad de la concentración inhibidora máxima o la concentración requerida para inhibir el 50 % de la respuesta agonista). Cuanto menor sea el valor IC_{50} , mayor será la potencia del antagonista y menor la concentración que se requiere para inhibir la respuesta biológica máxima. En determinadas modalidades, un inhibidor tiene un IC_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 100 μM , menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM o menos de aproximadamente 1 nM.
- [0044] Los términos "afinidad medible" e "inhibición medible", como se usan en el presente documento, significan un cambio o una inhibición medible en la actividad de MEK entre una muestra que comprende un compuesto de la presente descripción, o una composición de este, y MEK, y una muestra equivalente que comprende MEK, en ausencia de dicho compuesto, o composición de este.
- [0045] Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto suficiente para producir resultados beneficiosos o deseados (*por ejemplo*, un resultado terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo). Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que se limite a una formulación o vía de administración particular.
- [0046] Como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye cualquier efecto, *por ejemplo*, disminuyendo, reduciendo, modulando, mejorando o eliminando, que resulta en la mejora de la condición, enfermedad, trastorno y similares, o mejora un síntoma de

estos. En algunas modalidades, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras modalidades, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (*por ejemplo*, en vista de un historial de síntomas y/o en vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

[0047] Las frases "trastorno mediado por MEK" o "enfermedad mediada por MEK" o "enfermedad o trastorno asociado con MEK", tal como se usan en el presente documento, se refieren a enfermedades o trastornos asociados o mediados por MEK o actividad de MEK. Un ejemplo no limitante de una enfermedad o trastorno asociado con MEK es un cáncer asociado con MEK.

[0048] Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

[0049] Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, tales como una solución salina amortiguada con fosfato, agua, emulsiones (*por ejemplo*, tales como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite) y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizadores y conservantes. Para obtener ejemplos de portadores, estabilizadores y adyuvantes, véase, *por ejemplo*, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ta Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

[0050] Como se usa en el presente documento, un inhibidor de MEK "no competitivo con ATP" se refiere a un inhibidor de MEK que no se une a la cavidad de ATP de MEK, o no desplaza ATP del sitio activo de MEK, y puede formar contactos directos cuando están unidos en conjunto al complejo MEK-ATP. La inhibición no competitiva con ATP de un compuesto de la presente descripción puede confirmarse mediante métodos reconocidos en la técnica, tales como estudios de enzimología, ensayos competitivos, métodos biofísicos, incluida la cocrystalografía de rayos X. Un inhibidor no competitivo con ATP ilustrativo de la presente descripción inhibe MEK1 o MEK2 recombinante con un IC_{50} de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50 μ M. En algunas modalidades, un inhibidor

no competitivo con ATP ilustrativo de la presente descripción inhibe MEK1 o MEK2 recombinante con un IC_{50} de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1000 nM, aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 50 μ M, aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 25 μ M, aproximadamente de 1 μ M a aproximadamente 10 μ M, aproximadamente 500 nM a aproximadamente 5 μ M o aproximadamente 10 nM a aproximadamente 500 nM.

[0051] Una "cavidad de inhibidor", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura formada en la interfaz de la interacción entre MEK y KSR o BRAF o CRAF con la que se acopla un inhibidor de la presente descripción.

[0052] Como se usa en el presente documento, un compuesto de la descripción "se une alostéricamente a una cavidad de inhibidor" cuando un compuesto se une fuera del sitio activo, incluyendo, por ejemplo, fuera o junto al sitio de unión de ATP de una cinasa.

[0053] Como se usa en el presente documento, un "complejo de cavidad de inhibidor-inhibidor" describe una especie en la que un inhibidor de la presente descripción se une alostéricamente a una cavidad de inhibidor formado en una interfaz de interacción entre MEK humana (MEK1 o MEK2) y el supresor de cinasa de Ras humano (KSR1, KSR2, o el homólogo de KSR BRAF o CRAF) adyacente a ATP en un complejo fisiológico entre MEK y KSR.

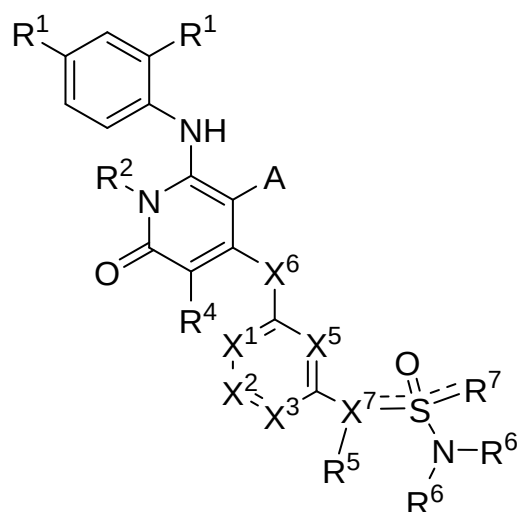
[0054] El término "retenido", como se usa en el presente documento, se refiere a cuando un inhibidor de la presente descripción se une y estabiliza el complejo CRAF-MEK en una conformación inactiva.

[0055] Como se usa en el presente documento, cuando un resto de un inhibidor "se acopla" con un residuo de aminoácidos de MEK y/o KSR y/o BRAF o CRAF en una cavidad de inhibidor, esta interacción es detectable mediante cristalografía de rayos X o métodos estructurales similares, tales como microscopía crioelectrónica, NMR o acoplamiento in silico, incluida la unión de fragmentos y simulaciones computacionales, lo que demuestra que la interacción que define el acoplamiento es una separación entre el resto de inhibidor y el residuo de aminoácidos de no más de aproximadamente 8 Å, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente 2 Å a aproximadamente 5 Å, o de 5 Å a aproximadamente 8 Å. Las distancias proporcionadas en el presente documento permiten la inclusión implícita de átomos de hidrógeno; sin embargo, los átomos de hidrógeno no se incluyeron en los presentes modelos cristalográficos, lo cual es apropiado a menos que los cristales se

difracten a resoluciones muy altas (*es decir*, mejor que 1,5 Angstroms). Los estudios de literatura de pares de átomos de fármaco-receptor en todas las estructuras en el banco de datos de proteínas han usado cortes de distancia de 4-5 Angstrom (PMID 29308120, 26517868, 19221587) para evaluar interacciones razonables de enlaces hidrófobos de moléculas pequeñas y han descubierto que las interacciones intermoleculares de carbono-carbono son similares a los contactos de trametinib-KSR se encuentran entre los pares de átomos de fármaco-receptor más representados en el banco de datos de proteínas. Con respecto a las interacciones entre los inhibidores de la presente descripción y el complejo MEK-KSR y/o BRAF o CRAF, un contacto de 4 Angstrom es razonable en función de la naturaleza de la interacción trametinib-KSR y la precedencia de los complejos fármaco-receptor conocidos. Este contacto se encuentra dentro del rango de contactos conocidos definidos por varios grupos independientes (PMID 29308120, 26517868, 19221587).

II. Descripción de los compuestos

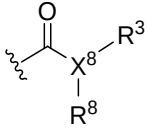
[0056] En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada  es independientemente un enlace simple o doble;

cada A es independientemente  o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

X¹, X², X³ y X⁵ son independientemente CR¹ o N;

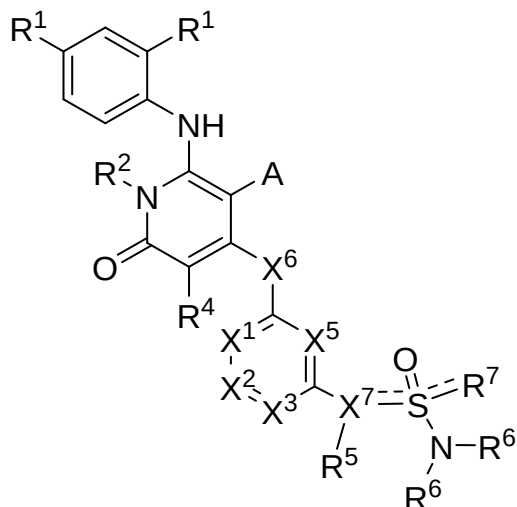
X^6 es C(O), O o NH;

X^7 es CH o N;

X^8 es N o O;

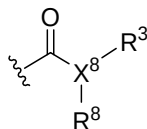
- 5 cada R^1 es independientemente hidrógeno, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido; R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son independientemente hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido;
- 10 cada R^6 es independientemente hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o ambos R^6 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o
- 15 R^5 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o
- R^5 y X^5 o X^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;
- R^6 y X^5 o X^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros; y
- 20 R^7 es O o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y
- R^8 está ausente, es hidrógeno o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

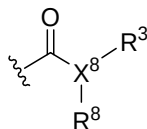
[0057] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada  es independientemente un enlace simple o doble;

- 5 cada A es independientemente  o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;
 X¹, X², X³ y X⁵ son independientemente CR¹ o N;
 X⁶ es C(O), O o NH;
 X⁷ es CH o N;
- 10 X⁸ es N o O;
 cada R¹ es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido;
- 15 R², R³, R⁴, y R⁵ son independientemente hidrógeno, C(²D)₃, OC(²D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido;
 cada R⁶ es independientemente hidrógeno, deuterio, C(²D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente
- 20

sustituido, o ambos R⁶, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o

R⁵ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

5 R⁵ y X⁵ o X³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

R⁶ y X⁵ o X³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros; y

R⁷ es O o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

10 R⁸ está ausente, es hidrógeno, deuterio o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

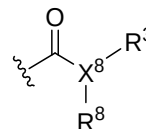
[0058] Como se definió en general anteriormente, X¹, X², X³ y X⁵ son independientemente CR¹ o N. En algunas modalidades, X¹, X², X³ y X⁵ son CR¹. En algunas modalidades, X¹, X³ y X⁵ son CR¹ y X² es N. Como se definió en general anteriormente, R¹ es

15 independientemente hidrógeno, halo, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas

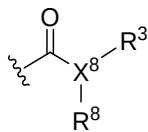
modalidades, R¹ es hidrógeno, halo o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno, cloro, fluoro, metoxi, etoxi, propoxi, etoxi o hexiloxi. En

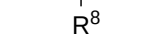
20 algunas modalidades, R¹ es hidrógeno, fluoro, cloro o metoxi.

[0059] Como se definió en general anteriormente, cada  es independientemente un enlace simple o doble.



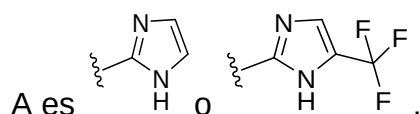
[0060] Como se definió en general anteriormente, cada A es independientemente o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada A



25 es independientemente . Como se definió en general anteriormente, X⁸ es N u O. En algunas modalidades, X⁸ es N. En algunas modalidades, X⁸ es O. En algunas modalidades, X⁸ es N; y R³ y R⁸ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. Como se definió en

general anteriormente, R^8 es hidrógeno, halo o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno o metilo.

[0061] En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5-6 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es imidazol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada



[0062] Como se definió en general anteriormente, X^6 es O o NH. En algunas modalidades, X^6 es O. En algunas modalidades, X^6 es NH. En algunas modalidades, X^6 es C(O).

[0063] Como se definió en general anteriormente, X^7 es CH o N. En algunas modalidades, X^7 es CH. En algunas modalidades, X^7 es N.

[0064] Como se definió en general anteriormente, cada R^1 es independientemente hidrógeno, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, yodo, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-CF_3$ o etino. En algunas modalidades, R^1 es fluoro o yodo. En algunas modalidades, R^1 es $-CN$.

[0065] Como se definió en general anteriormente, cada R^1 es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, yodo, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-CF_3$ o etino. En algunas modalidades, R^1 es fluoro o yodo. En algunas modalidades, R^1 es $-CN$.

[0066] Como se definió en general anteriormente, R^2 es hidrógeno, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En

algunas modalidades, R^2 es metilo.

[0067] Como se definió en general anteriormente, R^2 es hidrógeno, $C(^2D)_3$, $OC(^2D)_3$, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo.

[0068] Como se definió en general anteriormente, R^3 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^3 es $-(C_3H_3)F_2$.

[0069] Como se definió en general anteriormente, R^4 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es CF_3 .

[0070] Como se definió en general anteriormente, R^4 es hidrógeno, $C(^2D)_3$, $OC(^2D)_3$, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es CF_3 .

[0071] Como se definió en general anteriormente, R^5 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, alifático C_1-C_6

opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ está ausente cuando X⁷ es N formando un doble enlace con el átomo de azufre.

[0072] Como se definió en general anteriormente, cada R⁶ es independientemente hidrógeno, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o ambos R⁶ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

[0073] En algunas modalidades, cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R⁶ es independientemente hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

[0074] En algunas modalidades, ambos R⁶ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, ambos R⁶ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros.

[0075] En algunas modalidades, R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

[0076] En algunas modalidades, R⁵ y X⁵ o X³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros.

[0077] En algunas modalidades, R⁵ y X⁵ o X³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado aromático de 5-6 miembros.

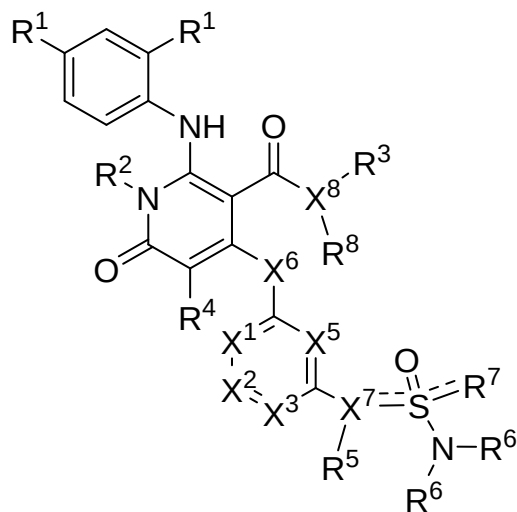
[0078] En algunas modalidades, R⁶ y X⁵ o X³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros.

[0079] Como se definió en general anteriormente, R⁷ es O o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁷ es O. En algunas modalidades, R⁷ es alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁷ es metilo.

[0080] Como se definió en general anteriormente, R⁸ está ausente, es hidrógeno, o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁸ es hidrógeno o metilo.

[0081] Como se definió en general anteriormente, R^8 está ausente, es hidrógeno, deuterio, o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno o metilo.

[0082] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (IA):



5

(IA),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada  es independientemente un enlace simple o doble;

X^1, X^2, X^3 y X^5 son independientemente CR^1 o N;

10 X^6 es $C(O)$, O o NH;

X^7 es CH o N;

X^8 es N o O;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido,

15 heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido;

R^2, R^3, R^4 , y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido; y

20 cada R^6 es independientemente hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o ambos R^6 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-

7 miembros opcionalmente sustituido, o

R^5 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

R^5 y X^5 o X^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo

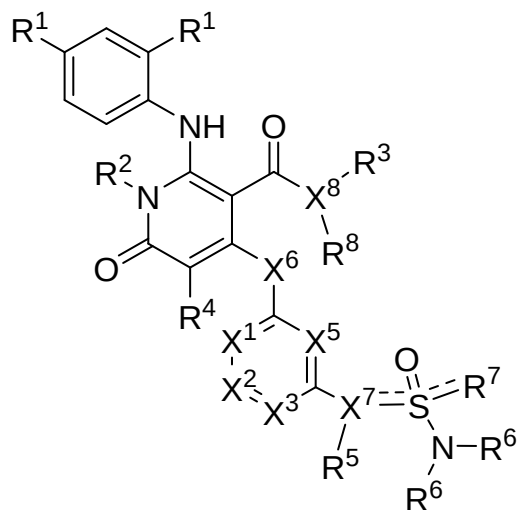
5 fusionado de 5-6 miembros;

R^6 y X^5 o X^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

R^7 es O o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^8 está ausente, es hidrógeno o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

10 [0083] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (IA):



(IA),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada  es independientemente un enlace simple o doble;

15 X^1 , X^2 , X^3 y X^5 son independientemente CR^1 o N;

X^6 es $C(O)$, O o NH ;

X^7 es CH o N;

X^8 es N o O;

20 cada R^1 es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido;

R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, $C(^2D)_3$, $OC(^2D)_3$, alifático C_1-C_6

opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido; y

cada R⁶ es independientemente hidrógeno, deuterio, C(²D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o ambos R⁶, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o

R⁵ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

R⁵ y X⁵ o X³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

R⁶ y X⁵ o X³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

R⁷ es O o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R⁸ está ausente, es hidrógeno, deuterio o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

[0084] Como se definió en general anteriormente, X¹, X², X³ y X⁵ son independientemente CR¹ o N. En algunas modalidades, X¹, X², X³ y X⁵ son CR¹. En algunas modalidades, X¹, X³ y X⁵ son CR¹ y X² es N. Como se definió en general anteriormente, R¹ es independientemente hidrógeno, halo, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno, halo o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno, cloro, fluoro, metoxi, etoxi, propoxi, etoxi o hexiloxi. En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno, fluoro, cloro o metoxi.

[0085] Como se definió en general anteriormente, cada  es independientemente un enlace simple o doble.

[0086] Como se definió en general anteriormente, X⁶ es O o NH. En algunas modalidades, X⁶ es O. En algunas modalidades, X⁶ es NH. En algunas modalidades, X⁶ es C(O).

[0087] Como se definió en general anteriormente, X⁷ es CH o N. En algunas modalidades, X⁷ es CH. En algunas modalidades, X⁷ es N.

[0088] Como se definió en general anteriormente, X^8 es N u O. En algunas modalidades, X^8 es N. En algunas modalidades, X^8 es O. En algunas modalidades, X^8 es N; y R^3 y R^8 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

5 [0089] Como se definió en general anteriormente, cada R^1 es independientemente hidrógeno, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, yodo, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-CF_3$ o etino. En algunas modalidades, R^1 es fluoro o yodo. En algunas modalidades, R^1 es $-CN$.

10 [0090] Como se definió en general anteriormente, cada R^1 es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, yodo, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-CF_3$ o etino. En algunas modalidades, R^1 es fluoro o yodo. En algunas modalidades, R^1 es $-CN$.

[0091] Como se definió en general anteriormente, R^2 es hidrógeno, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo.

25 [0092] Como se definió en general anteriormente, R^2 es hidrógeno, halo, $C(2D)_3$, $OC(2D)_3$, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo.

30 [0093] Como se definió en general anteriormente, R^3 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10}

opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^3 es $-(C_3H_3)F_2$.

[0094] Como se definió en general anteriormente, R^4 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es CF_3 . Como se definió en general anteriormente, R^4 es hidrógeno, $C(^2D)_3$, $OC(^2D)_3$, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es CF_3 .

[0095] Como se definió en general anteriormente, R^5 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 está ausente cuando X^7 es N formando un doble enlace con el átomo de azufre.

[0096] Como se definió en general anteriormente, cada R^6 es independientemente hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o R^5 y R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

[0097] Como se definió en general anteriormente, cada R^6 es independientemente hidrógeno, deuterio, $C(^2D)_3$, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros, o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

[0098] En algunas modalidades, cada R^6 es independientemente hidrógeno o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^6 es independientemente hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

[0099] En algunas modalidades, ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros.

[0100] En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

[0101] En algunas modalidades, R^5 y X^5 o X^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros.

[0102] En algunas modalidades, R^5 y X^5 o X^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado aromático de 5-6 miembros.

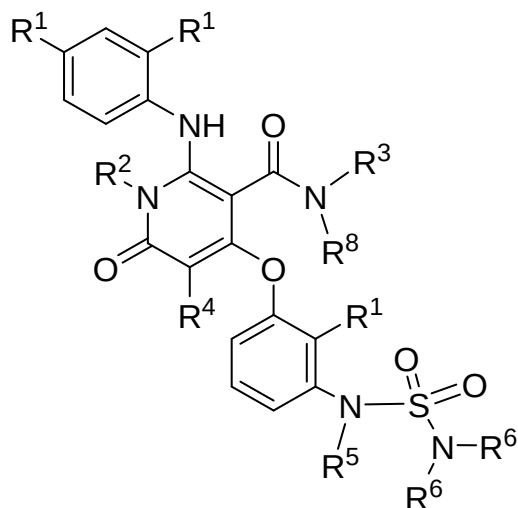
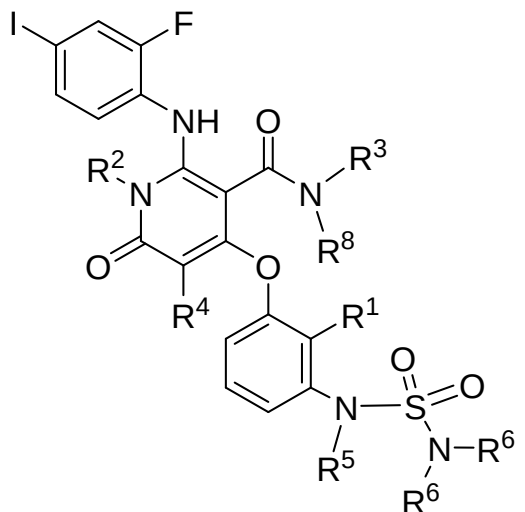
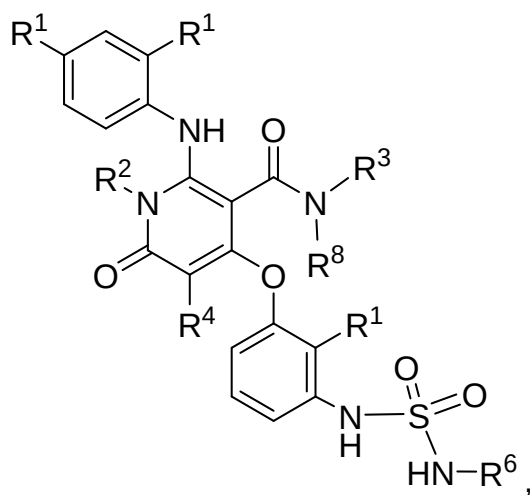
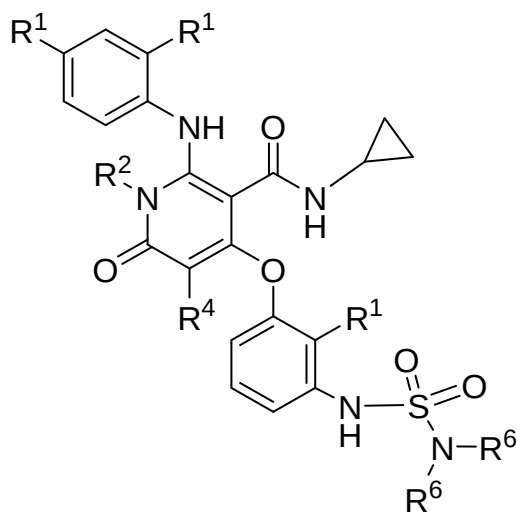
[0103] En algunas modalidades, R^6 y X^5 o X^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros.

[0104] Como se definió en general anteriormente, R^7 es O o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es O. En algunas modalidades, R^7 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es metilo.

[0105] Como se definió en general anteriormente, R^8 está ausente, es hidrógeno, o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno o metilo.

[0106] Como se definió en general anteriormente, R^8 está ausente, es hidrógeno, deuterio, o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno o metilo.

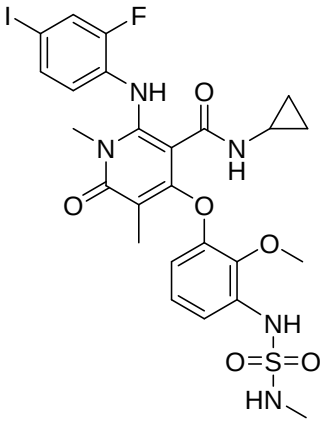
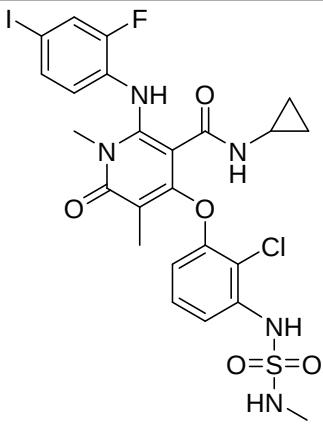
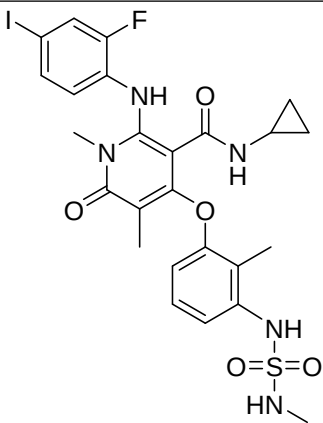
[0107] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmulas **(IB)** a **(IE)**:

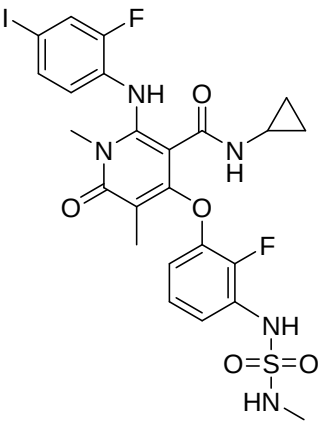
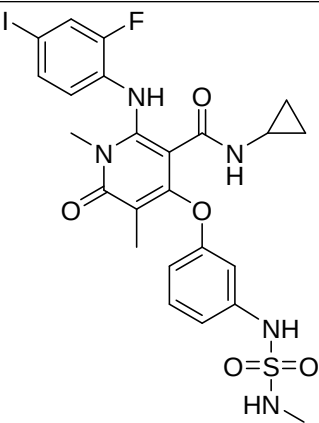
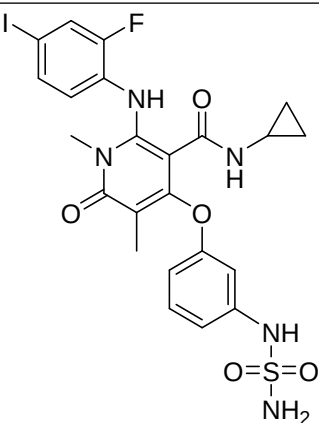
**(IB)****(IC)****(ID)****(IE)**

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada variable es independientemente como se define y describe en las modalidades del presente documento.

Tabla 1: Compuestos ilustrativos.

Núm. de compuesto	Estructura
-------------------	------------

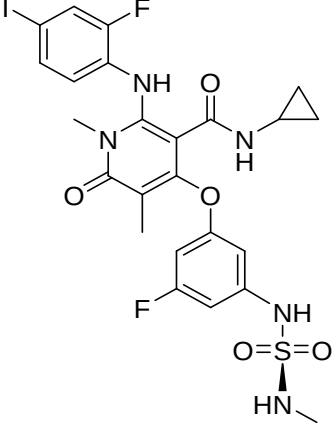
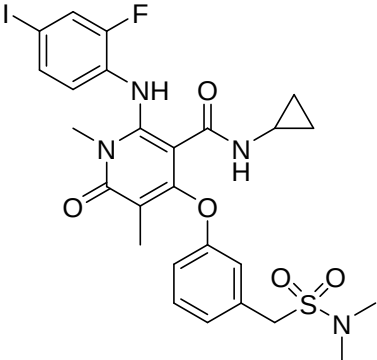
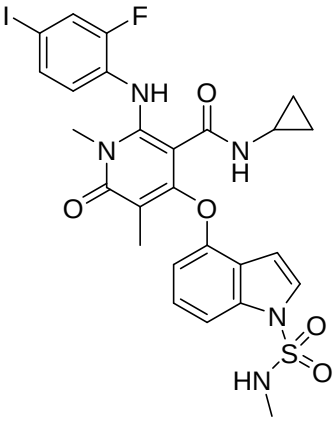
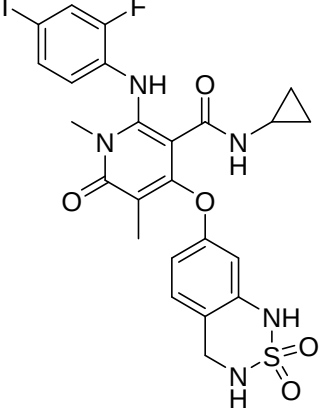
I-1	 <chem>CN1C=CC(=O)C(C2=CC(OC)=CC=C2NS(=O)(=O)NC)C(=O)NC3CC3C4=CC(=CC=C4)F=C(I)N4</chem>
I-2	 <chem>CN1C=CC(=O)C(C2=CC(Cl)=CC=C2NS(=O)(=O)NC)C(=O)NC3CC3C4=CC(=CC=C4)F=C(I)N4</chem>
I-3	 <chem>CN1C=CC(=O)C(C2=CC(C)=CC=C2NS(=O)(=O)NC)C(=O)NC3CC3C4=CC(=CC=C4)F=C(I)N4</chem>

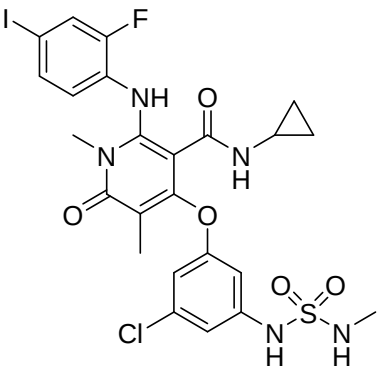
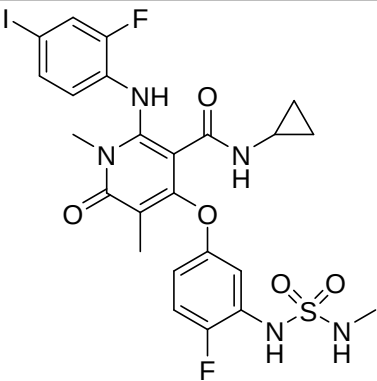
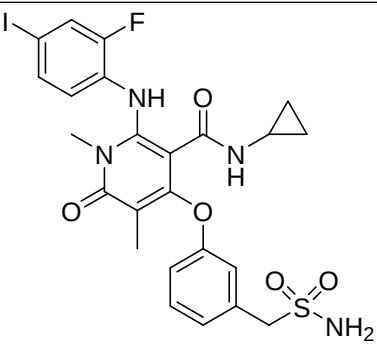
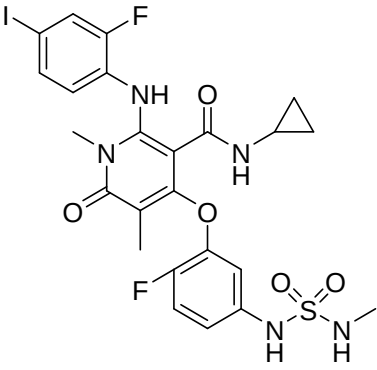
I-4	 <chem>CN1C=CC(=O)C(C2=CC(=CC=C2)Oc3cc(F)cc(NC(=O)S(=O)(=O)NC)cc3)C(=O)N1C4=CC(=CC=C4)F</chem>
I-5	 <chem>CN1C=CC(=O)C(C2=CC(=CC=C2)Oc3ccc(NC(=O)S(=O)(=O)NC)cc3)C(=O)N1C4=CC(=CC=C4)F</chem>
I-6	 <chem>CN1C=CC(=O)C(C2=CC(=CC=C2)Oc3ccc(NC(=O)S(=O)(=O)N)cc3)C(=O)N1C4=CC(=CC=C4)F</chem>

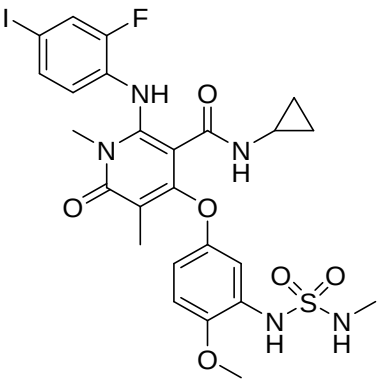
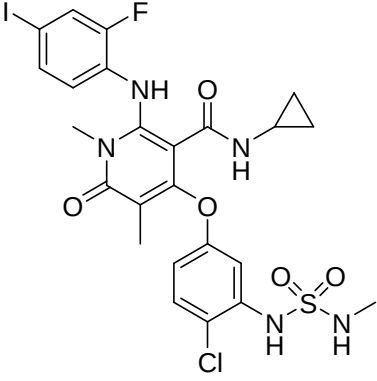
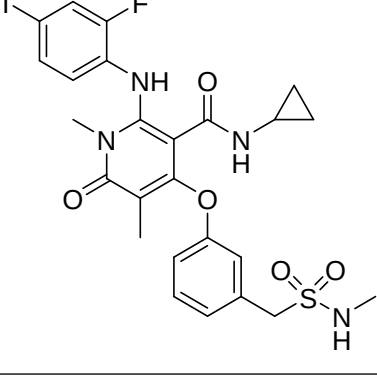
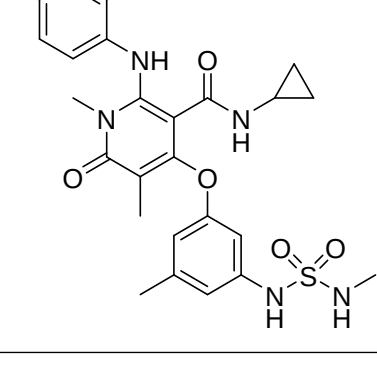
1-7

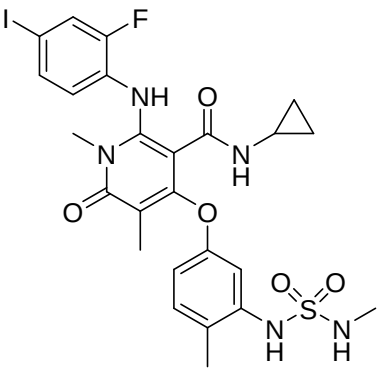
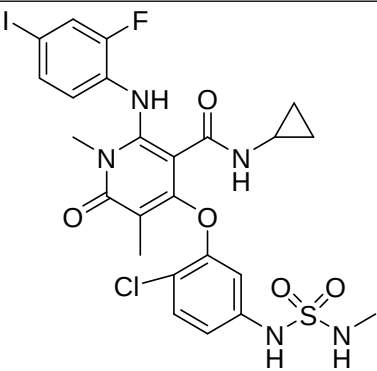
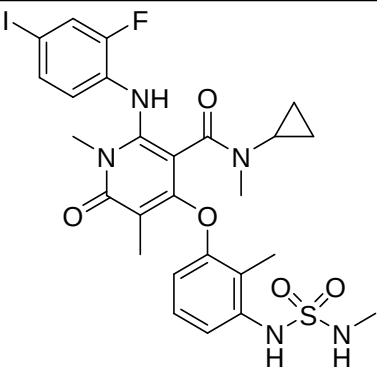
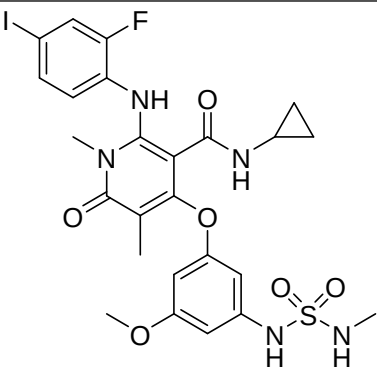
1-8

1-9

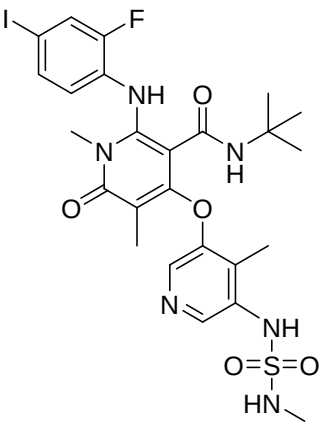
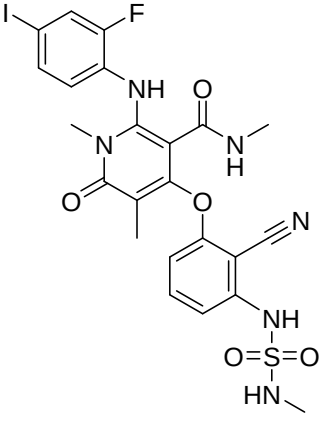
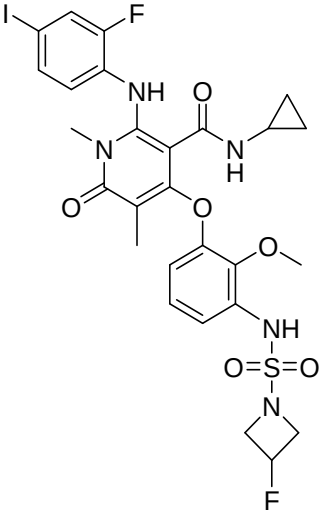
I-10	 Chemical structure of compound I-10: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 3-(dimethylamino)sulfonyl-4-fluorophenoxy group at position 4.
I-11	 Chemical structure of compound I-11: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a (dimethylamino)methyl 4-phenoxy group at position 4.
I-12	 Chemical structure of compound I-12: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 1-(dimethylamino)sulfonyl-1H-indol-3-yloxy group at position 4.
I-13	 Chemical structure of compound I-13: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 2-((dimethylamino)sulfonyl)amino-4-phenoxy group at position 4.

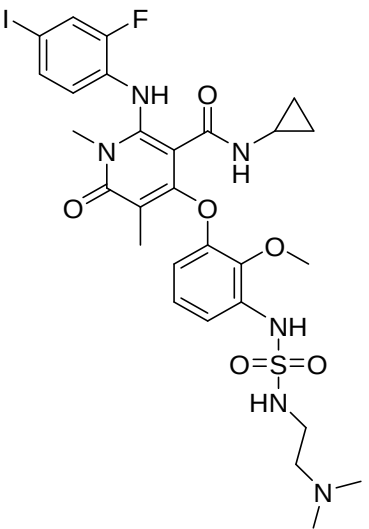
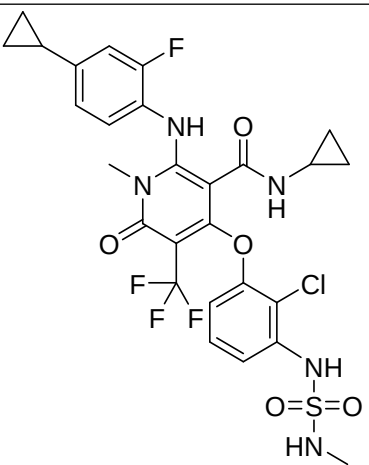
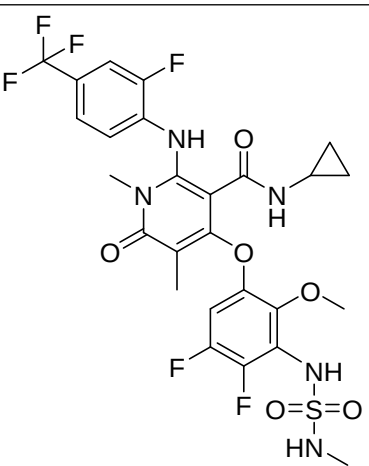
I-14	 Chemical structure of compound I-14: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at N1, a carbonyl group at C2, and a methyl group at C6. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom at C4 to a phenyl ring. This phenyl ring is substituted with a chlorine atom at the para position and a methanesulfonyl group (NH-SO₂-NH-CH₃) at the meta position. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at C5 and a cyclopropylcarbamoyl group at C3.
I-15	 Chemical structure of compound I-15: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at N1, a carbonyl group at C2, and a methyl group at C6. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom at C4 to a phenyl ring. This phenyl ring is substituted with a fluorine atom at the para position and a methanesulfonyl group (NH-SO₂-NH-CH₃) at the meta position. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at C5 and a cyclopropylcarbamoyl group at C3.
I-16	 Chemical structure of compound I-16: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at N1, a carbonyl group at C2, and a methyl group at C6. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom at C4 to a phenyl ring. This phenyl ring is substituted with a methanesulfonyl group (SO₂-NH₂) at the para position. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at C5 and a cyclopropylcarbamoyl group at C3.
I-17	 Chemical structure of compound I-17: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at N1, a carbonyl group at C2, and a methyl group at C6. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom at C4 to a phenyl ring. This phenyl ring is substituted with a fluorine atom at the para position and a methanesulfonyl group (NH-SO₂-NH-CH₃) at the meta position. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at C5 and a cyclopropylcarbamoyl group at C3.

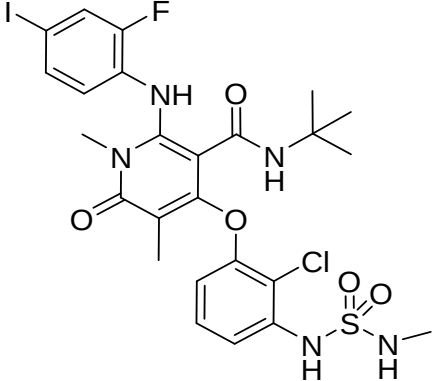
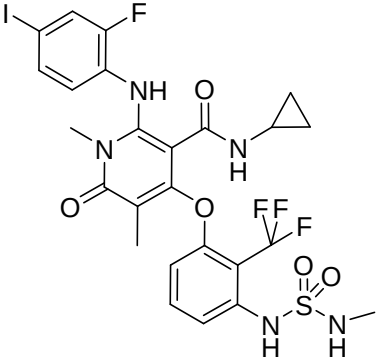
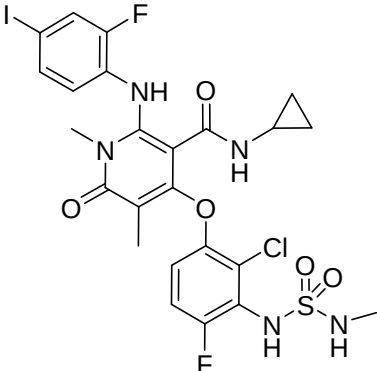
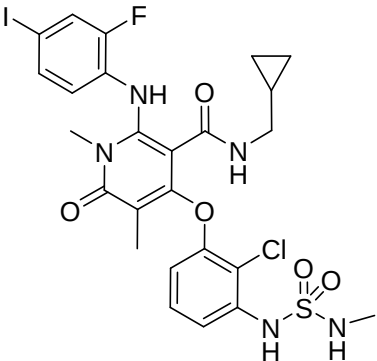
I-18	 Chemical structure of compound I-18: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 6, a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 4, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 4-methoxyphenyl group at position 3. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a methanesulfonyl group at the para position.
I-19	 Chemical structure of compound I-19: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 6, a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 4, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 4-chlorophenyl group at position 3. The 4-chlorophenyl group is further substituted with a methanesulfonyl group at the para position.
I-20	 Chemical structure of compound I-20: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 6, a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 4, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a phenyl group at position 3. The phenyl group is further substituted with a methanesulfonylmethyl group at the para position.
I-21	 Chemical structure of compound I-21: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 6, a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 4, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 3-methylphenyl group at position 3. The 3-methylphenyl group is further substituted with a methanesulfonyl group at the para position.

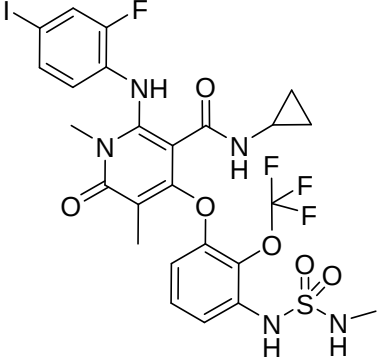
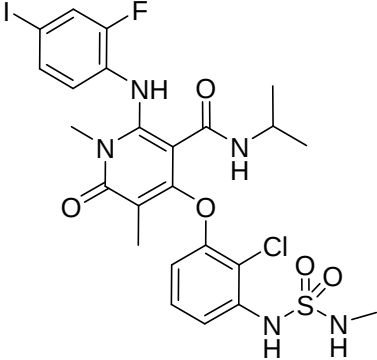
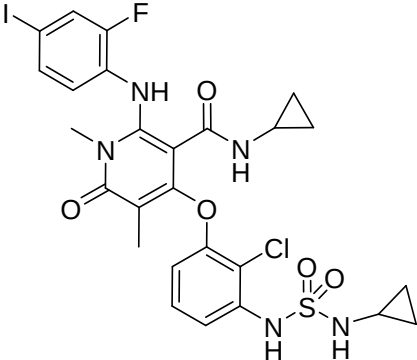
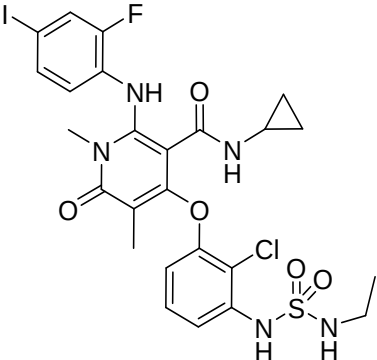
I-22	 Chemical structure of compound I-22: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5.
I-23	 Chemical structure of compound I-23: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5.
I-24	 Chemical structure of compound I-24: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5.
I-25	 Chemical structure of compound I-25: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)phenoxy group at position 5.

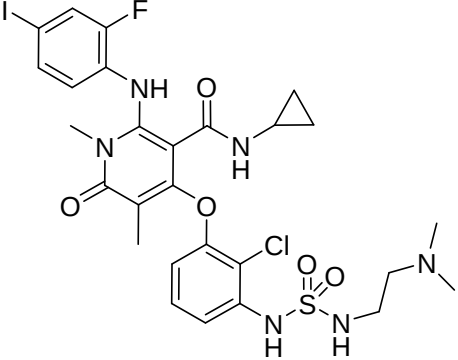
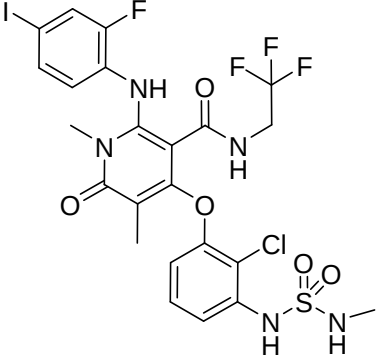
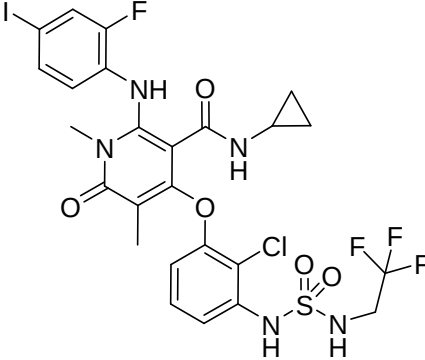
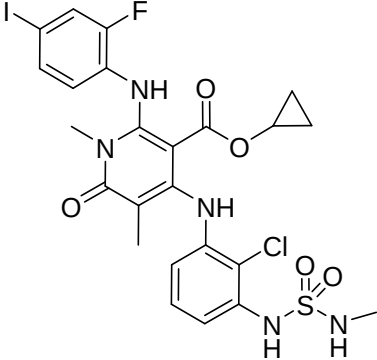
I-26	 <chem>COc1ccc(cc1Oc2c(C)c(CN(C)C)c(=O)c2NC3=CC=C(C=C3)I)C(=O)N4CC4NS(=O)(=O)N</chem>
I-27	 <chem>FC(F)(F)c1cc(NC(=O)NS(=O)(=O)N)ccc1Oc2c(C)c(CN(C)C)c(=O)c2NC3=CC=C(C=C3)I</chem>
I-28	 <chem>C1CC1c2cc(NC(=O)NS(=O)(=O)N)ccc2Oc3c(C)c(CN(C)C)c(=O)c3NC4=CC=C(C=C4)I</chem>
I-29	 <chem>Clc1cc(NC(=O)NS(=O)(=O)N)nc1Oc2c(C)c(CN(C)C)c(=O)c2NC3=CC=C(C=C3)C#C</chem>

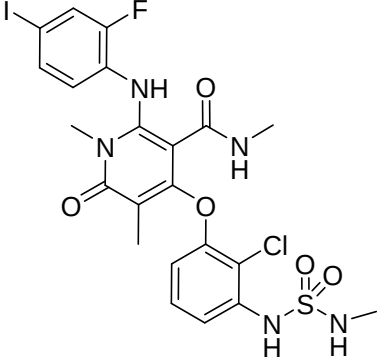
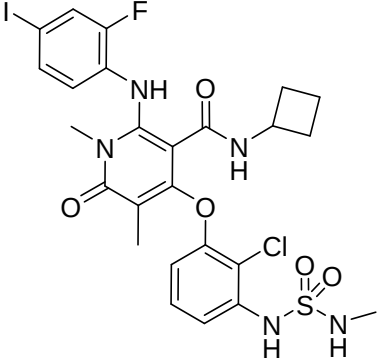
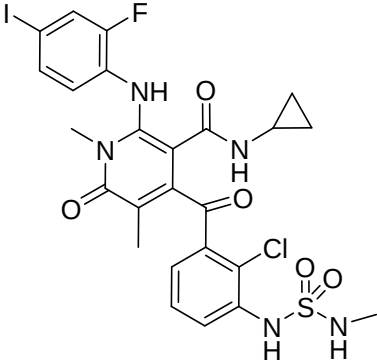
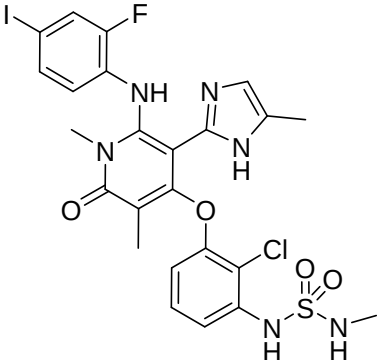
I-30	 Chemical structure of I-30: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 6, a methylamino group at position 2, and a 4-methyl-2-((methylamino)sulfonyl)phenoxy group at position 4.
I-31	 Chemical structure of I-31: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 6, a methylamino group at position 2, and a 4-((methylamino)sulfonyl)-2-nitrophenoxy group at position 4.
I-32	 Chemical structure of I-32: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 6, a cyclopropylamino group at position 2, and a 4-((methylamino)sulfonyl)-2-methoxyphenoxy group at position 4.

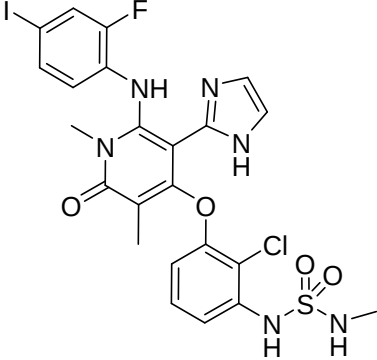
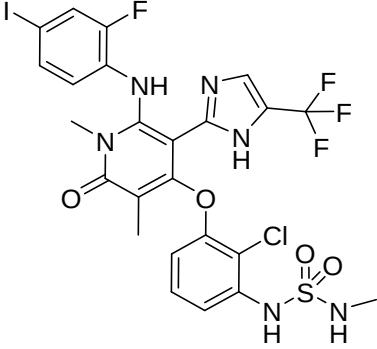
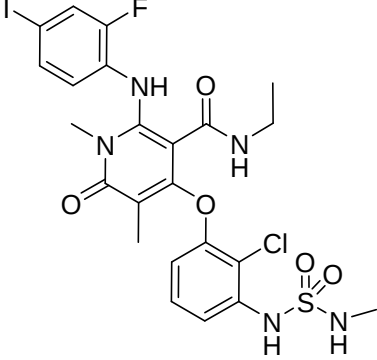
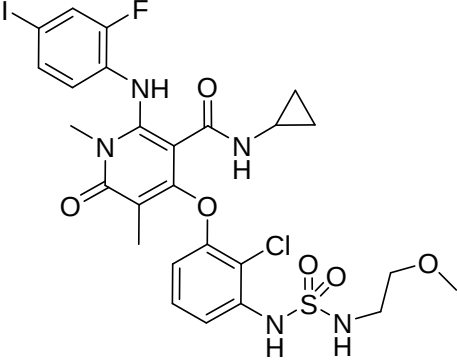
I-33	 Chemical structure of compound I-33: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a methyl group at position 5, a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, and a cyclopropylcarbamoyl group at position 7. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen to a 3-methoxyphenyl ring, which is further substituted with a dimethylamino sulfonamide group at the para position.
I-34	 Chemical structure of compound I-34: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a methyl group at position 5, a 4-(cyclopropyl)-3-fluorophenylamino group at position 6, and a cyclopropylcarbamoyl group at position 7. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen to a 2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl ring, which is further substituted with a dimethylamino sulfonamide group at the para position.
I-35	 Chemical structure of compound I-35: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a methyl group at position 5, a 4-(trifluoromethyl)-3-fluorophenylamino group at position 6, and a cyclopropylcarbamoyl group at position 7. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen to a 3-fluoro-4-methoxyphenyl ring, which is further substituted with a dimethylamino sulfonamide group at the para position.

I-36	 Chemical structure of I-36: A pyrimidine-2,4,6-trione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 5, a methyl group at position 6, and a (2-chloro-4-(dimethylsulfamoyl)phenoxy)methyl group at position 4. The amide group at position 3 is substituted with a tert-butyl group.
I-37	 Chemical structure of I-37: A pyrimidine-2,4,6-trione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 5, a methyl group at position 6, and a (2-(dimethylsulfamoylamino)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)methyl group at position 4. The amide group at position 3 is substituted with a cyclopropyl group.
I-38	 Chemical structure of I-38: A pyrimidine-2,4,6-trione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 5, a methyl group at position 6, and a (2-chloro-4-(dimethylsulfamoyl)-6-fluorophenoxy)methyl group at position 4. The amide group at position 3 is substituted with a cyclopropyl group.
I-39	 Chemical structure of I-39: A pyrimidine-2,4,6-trione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 5, a methyl group at position 6, and a (2-chloro-4-(dimethylsulfamoyl)phenoxy)methyl group at position 4. The amide group at position 3 is substituted with a (cyclopropylmethyl) group.

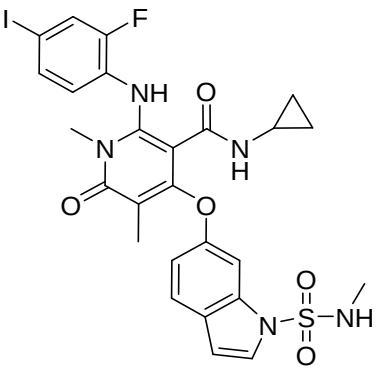
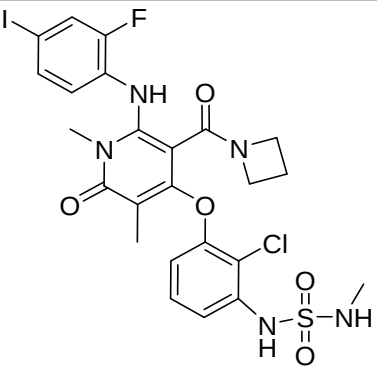
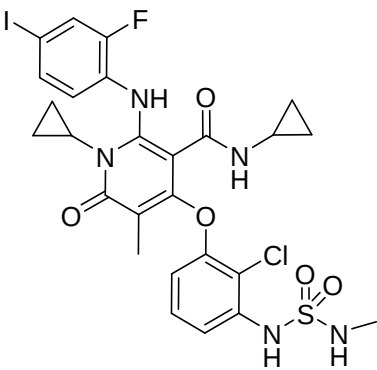
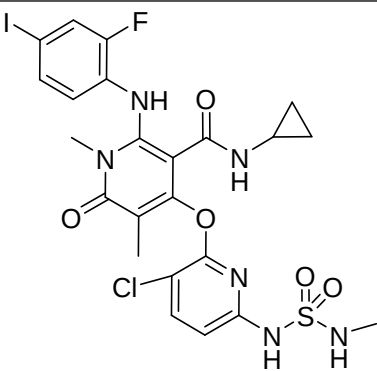
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	

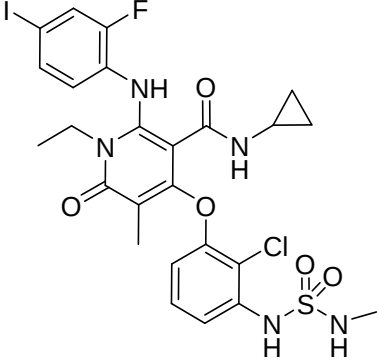
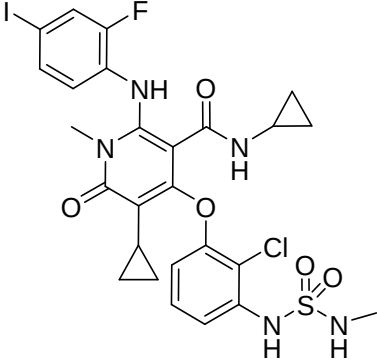
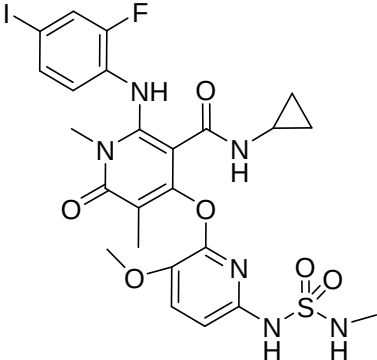
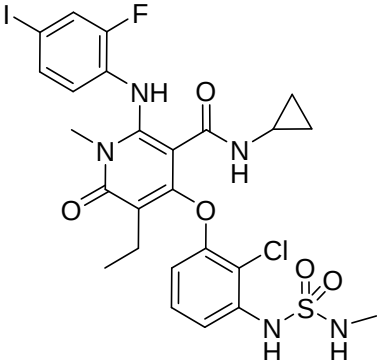
I-44	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C)C1=C(C)Oc2ccc(Cl)c(N2S(=O)(=O)NCCN(C)C)c2C(=O)NCC3CC3c4cc(F)c(I)cc4N</chem>
I-45	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C)C1=C(C)Oc2ccc(Cl)c(N2S(=O)(=O)NCC(F)(F)F)c2C(=O)NCC(F)(F)Fc3cc(F)c(I)cc3N</chem>
I-46	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C)C1=C(C)Oc2ccc(Cl)c(N2S(=O)(=O)NCC(F)(F)F)c2C(=O)NCC3CC3c4cc(F)c(I)cc4N</chem>
I-47	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C)C1=C(C)Oc2ccc(Cl)c(N2S(=O)(=O)NCCN(C)C)c2C(=O)OCC3CC3c4cc(F)c(I)cc4N</chem>

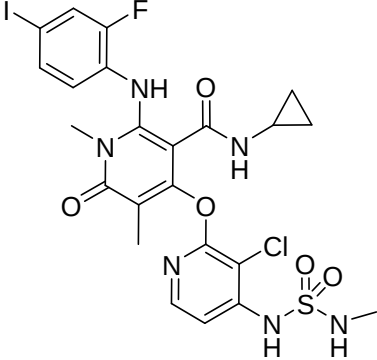
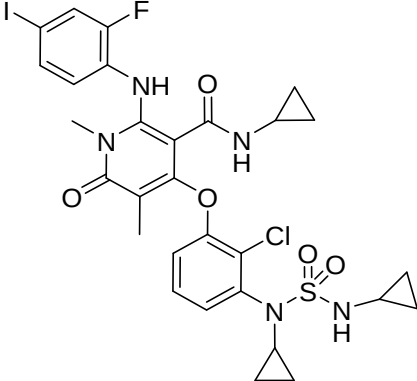
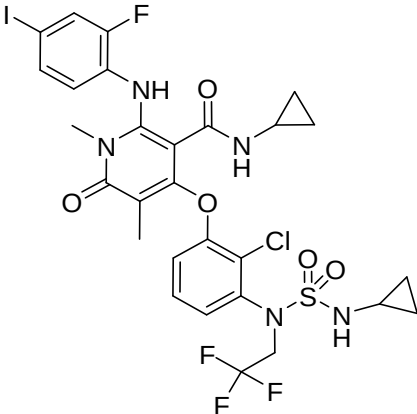
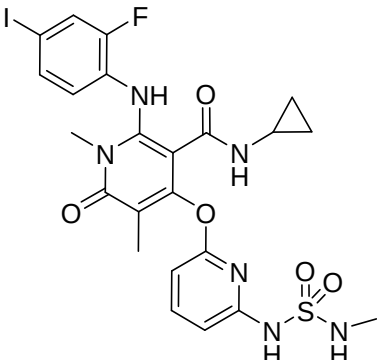
I-48	 <chem>CN(C)C(=O)c1c(C)c(OC2=CC=C(NC(=O)N(C)S(=O)(=O)Cl)C=C2)c(=O)n1C3=CC=C(F)C=C3I</chem>
I-49	 <chem>CN1CCC1C(=O)c1c(C)c(OC2=CC=C(NC(=O)N(C)S(=O)(=O)Cl)C=C2)c(=O)n1C3=CC=C(F)C=C3I</chem>
I-50	 <chem>CN1CC1C(=O)c1c(C)c(OC2=CC=C(NC(=O)N(C)S(=O)(=O)Cl)C=C2)c(=O)n1C3=CC=C(F)C=C3I</chem>
I-51	 <chem>CN1C=CN2C(=C1C(=O)N(C)C(=O)N2C3=CC=C(F)C=C3I)OC4=CC=C(NC(=O)N(C)S(=O)(=O)Cl)C=C4</chem>

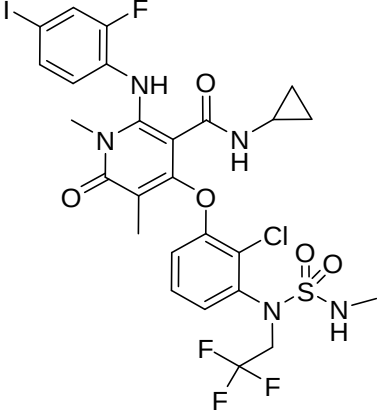
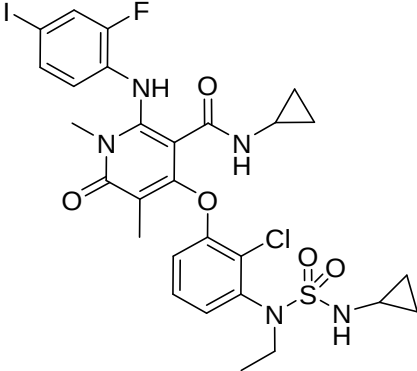
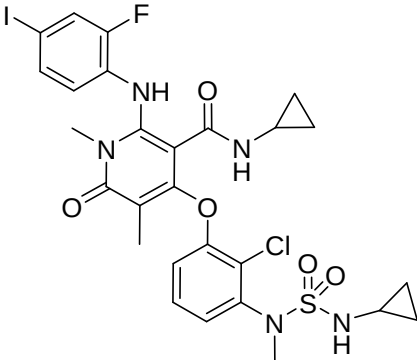
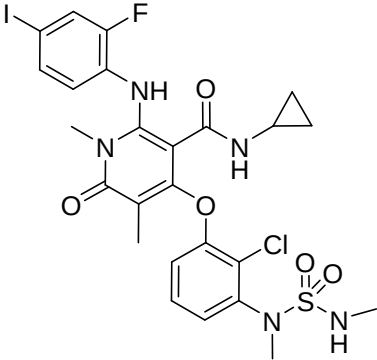
I-52	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(Oc2c(C)c(=O)n(C)c2Nc3cc(F)cc(I)c3)c(Cl)c1</chem>
I-53	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(Oc2c(C)c(=O)n(C)c2Nc3cc(F)cc(I)c3)c(Cl)c1C4=CN(C(F)(F)F)C=C4</chem>
I-54	 <chem>CCNC(=O)c1c(C)c(=O)n(C)c1Nc2cc(F)cc(I)c2Oc3ccc(Cl)c(NS(=O)(=O)N)cc3</chem>
I-55	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(Oc2c(C)c(=O)n(C)c2Nc3cc(F)cc(I)c3)c(Cl)c1C4=CC5CC5C4=O</chem>

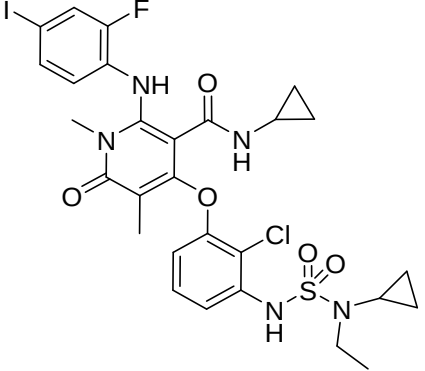
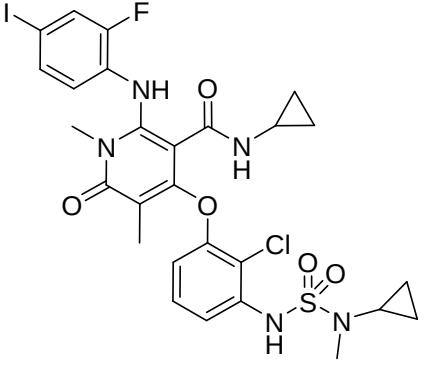
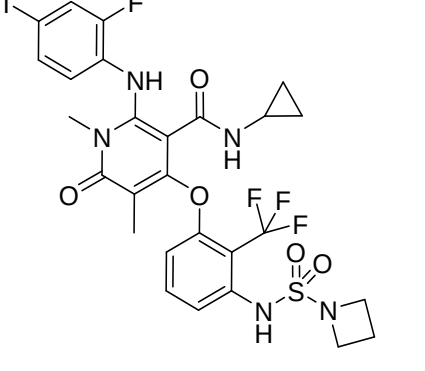
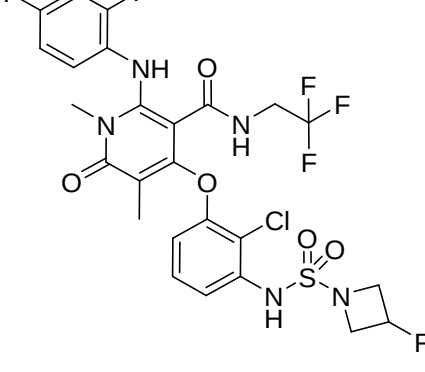
I-56	
I-57	
I-58	
I-77	

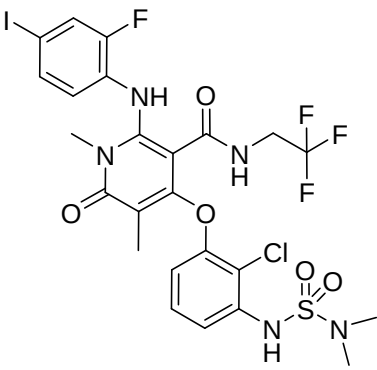
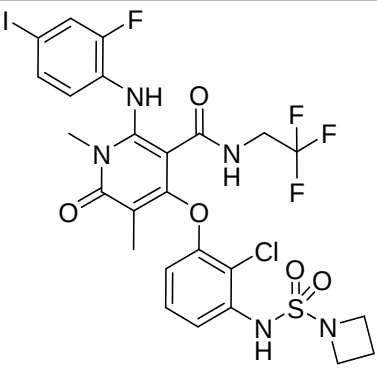
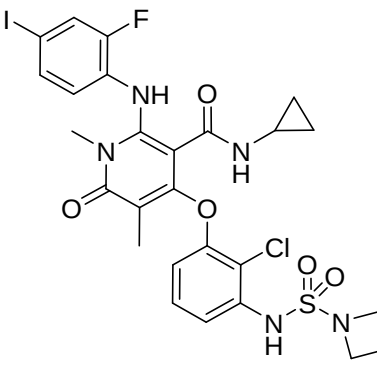
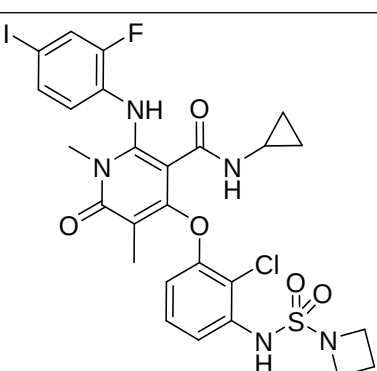
I-78	 Chemical structure of compound I-78: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, a methyl group at position 5, and a (cyclopropylamino)carbonyl group at position 3. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen at position 4 to a 2-(methylsulfonylamino)phenyl group.
I-79	 Chemical structure of compound I-79: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, a methyl group at position 5, and a (azetidinylamino)carbonyl group at position 3. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen at position 4 to a 2-(methylsulfonylamino)-3-chlorophenyl group.
I-87	 Chemical structure of compound I-87: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, a methyl group at position 5, and a (cyclopropylamino)carbonyl group at position 3. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen at position 4 to a 2-(methylsulfonylamino)-3-chlorophenyl group. Additionally, a cyclopropyl group is attached to the nitrogen at position 1 of the pyrimidine ring.
I-88	 Chemical structure of compound I-88: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 6, a methyl group at position 5, and a (cyclopropylamino)carbonyl group at position 3. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen at position 4 to a 2-(methylsulfonylamino)-5-chloropyridin-3-yl group.

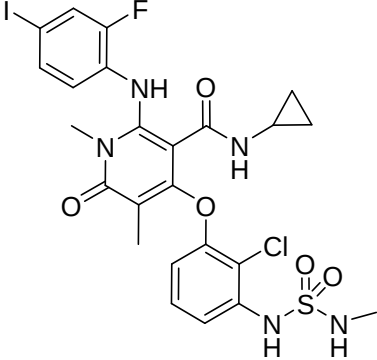
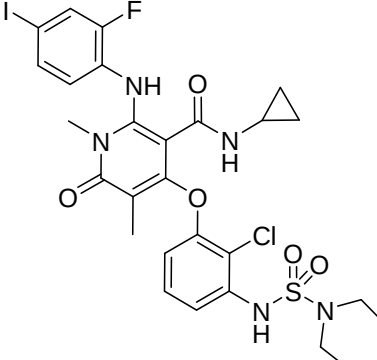
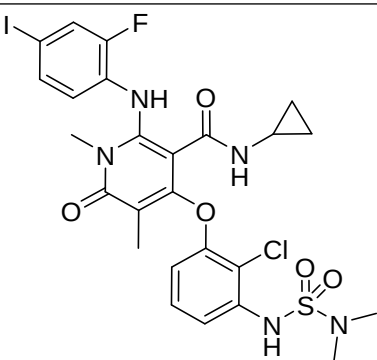
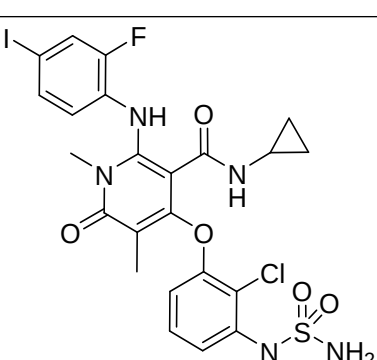
I-89	 Chemical structure of compound I-89: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, an ethyl group at position 6, and a cyclopropylcarbamoyl group at position 5. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen to a phenyl ring, which is substituted with a chlorine atom at position 2 and a methanesulfonyl group at position 4.
I-90	 Chemical structure of compound I-90: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a cyclopropyl group at position 6, and a cyclopropylcarbamoyl group at position 5. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen to a phenyl ring, which is substituted with a chlorine atom at position 2 and a methanesulfonyl group at position 4.
I-91	 Chemical structure of compound I-91: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methoxy group at position 6, and a cyclopropylcarbamoyl group at position 5. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen to a pyridine ring, which is substituted with a methanesulfonyl group at position 4.
I-92	 Chemical structure of compound I-92: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, an ethyl group at position 6, and a cyclopropylcarbamoyl group at position 5. The pyrimidine ring is linked via an ether oxygen to a phenyl ring, which is substituted with a chlorine atom at position 2 and a methanesulfonyl group at position 4.

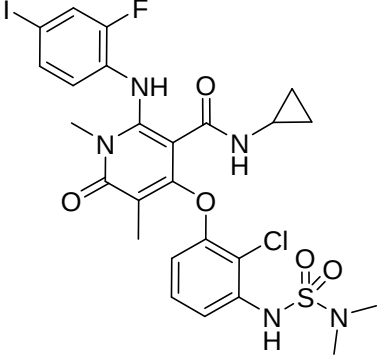
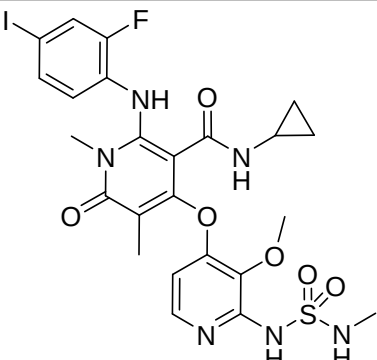
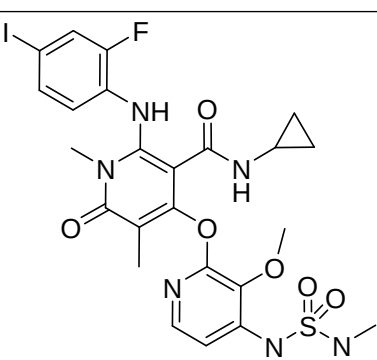
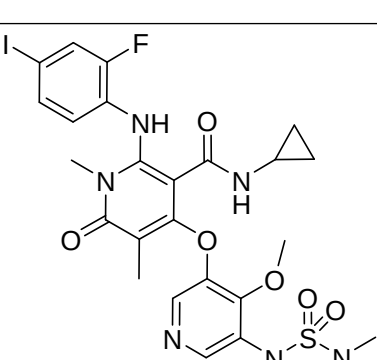
I-93	 Chemical structure of compound I-93: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methylcarbamoyl group at position 4, a cyclopropylcarbamoyl group at position 6, and a 4-chloro-2-((methylamino)sulfonyl)pyridin-3-yloxy group at position 5.
I-94	 Chemical structure of compound I-94: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methylcarbamoyl group at position 4, a cyclopropylcarbamoyl group at position 6, and a 2-chloro-4-((cyclopropylamino)sulfonyl)phenyloxy group at position 5.
I-95	 Chemical structure of compound I-95: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methylcarbamoyl group at position 4, a cyclopropylcarbamoyl group at position 6, and a 2-chloro-4-((2,2,2-trifluoroethylamino)sulfonyl)phenyloxy group at position 5.
I-96	 Chemical structure of compound I-96: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methylcarbamoyl group at position 4, a cyclopropylcarbamoyl group at position 6, and a 2-((methylamino)sulfonyl)pyridin-3-yloxy group at position 5.

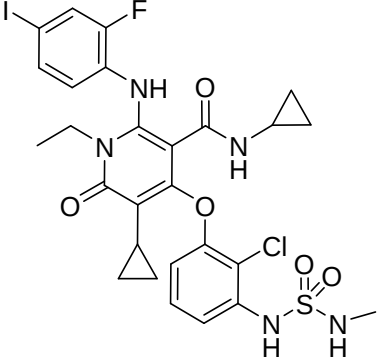
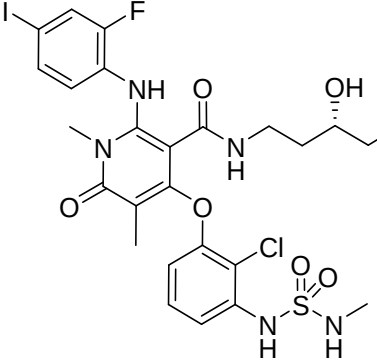
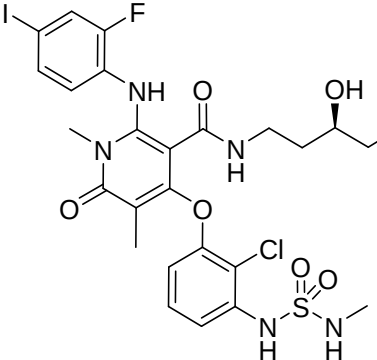
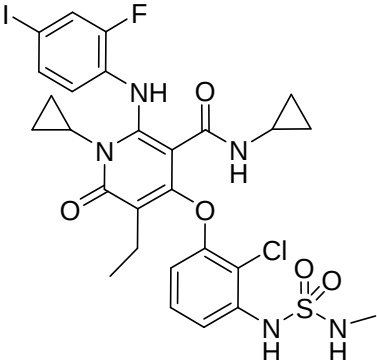
I-97	 Chemical structure of I-97: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methylamino group at position 4, and a methyl group at position 6. At position 5, there is a cyclopropylcarbamoyl group and a 4-chloro-2-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)sulfonylphenoxy group.
I-98	 Chemical structure of I-98: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methylamino group at position 4, and a methyl group at position 6. At position 5, there is a cyclopropylcarbamoyl group and a 4-chloro-2-((ethylamino)sulfonyl)cyclopropylphenoxy group.
I-99	 Chemical structure of I-99: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methylamino group at position 4, and a methyl group at position 6. At position 5, there is a cyclopropylcarbamoyl group and a 4-chloro-2-((methylamino)sulfonyl)cyclopropylphenoxy group.
I-100	 Chemical structure of I-100: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-2-fluorophenylamino group at position 2, a methylamino group at position 4, and a methyl group at position 6. At position 5, there is a cyclopropylcarbamoyl group and a 4-chloro-2-((methylamino)sulfonyl)phenoxy group.

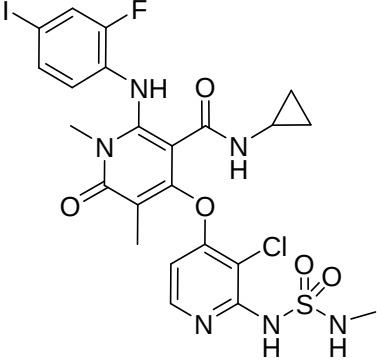
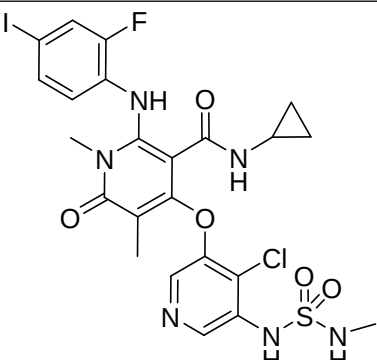
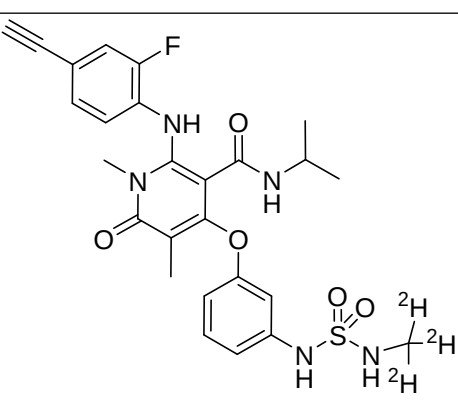
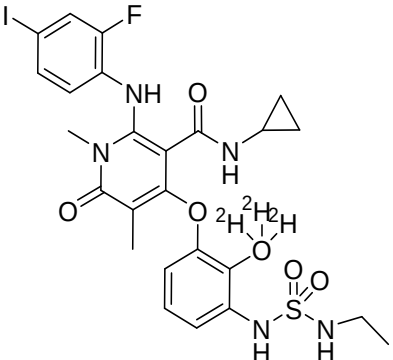
I-101	 Chemical structure of I-101: A pyrimidine ring substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(2-chloro-4-((cyclopropylmethyl)amino)sulfonyl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring also has a cyclopropylcarbamoyl group at position 3.
I-102	 Chemical structure of I-102: A pyrimidine ring substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(2-chloro-4-((cyclopropylmethyl)amino)sulfonyl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring also has a cyclopropylcarbamoyl group at position 3.
I-103	 Chemical structure of I-103: A pyrimidine ring substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(2-chloro-4-((cyclopropylmethyl)amino)sulfonyl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring also has a cyclopropylcarbamoyl group at position 3.
I-104	 Chemical structure of I-104: A pyrimidine ring substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(2-chloro-4-((cyclopropylmethyl)amino)sulfonyl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring also has a cyclopropylcarbamoyl group at position 3.

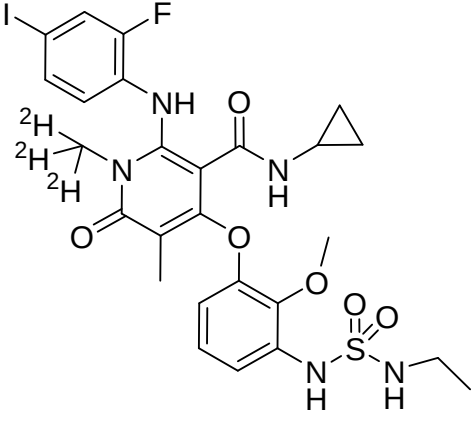
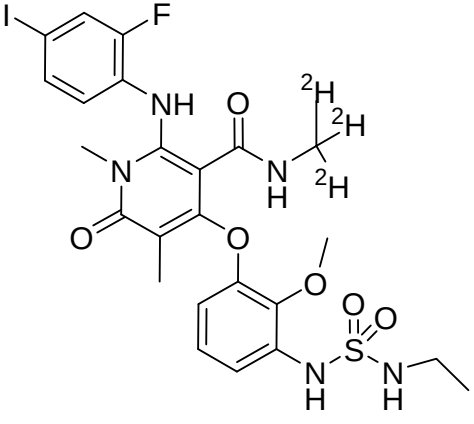
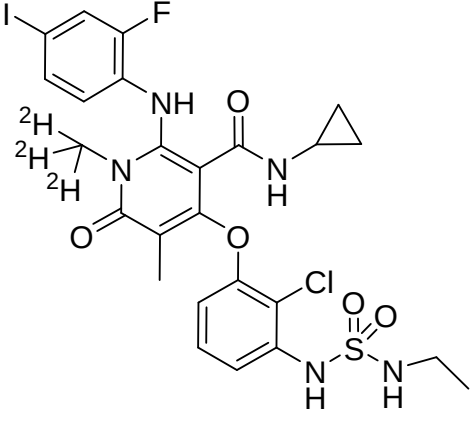
I-105	 Chemical structure of I-105: A pyrimidine ring substituted with a 2-fluoro-4-iodophenylamino group at position 2, a methylamino group at position 4, and a 2-chloro-4-((dimethylamino)sulfonyl)phenoxy group at position 6. The pyrimidine ring also has a carbonyl group at position 6 and a methyl group at position 5. The amide group is attached to a 2,2,2-trifluoroethyl group.
I-106	 Chemical structure of I-106: A pyrimidine ring substituted with a 2-fluoro-4-iodophenylamino group at position 2, a methylamino group at position 4, and a 2-chloro-4-((azetidin-1-yl)sulfonyl)phenoxy group at position 6. The pyrimidine ring also has a carbonyl group at position 6 and a methyl group at position 5. The amide group is attached to a 2,2,2-trifluoroethyl group.
I-107	 Chemical structure of I-107: A pyrimidine ring substituted with a 2-fluoro-4-iodophenylamino group at position 2, a methylamino group at position 4, and a 2-chloro-4-((2-fluoroazetidin-1-yl)sulfonyl)phenoxy group at position 6. The pyrimidine ring also has a carbonyl group at position 6 and a methyl group at position 5. The amide group is attached to a cyclopropyl group.
I-108	 Chemical structure of I-108: A pyrimidine ring substituted with a 2-fluoro-4-iodophenylamino group at position 2, a methylamino group at position 4, and a 2-chloro-4-((azetidin-1-yl)sulfonyl)phenoxy group at position 6. The pyrimidine ring also has a carbonyl group at position 6 and a methyl group at position 5. The amide group is attached to a cyclopropyl group.

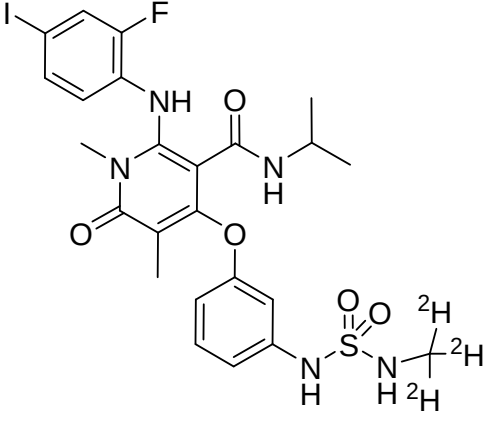
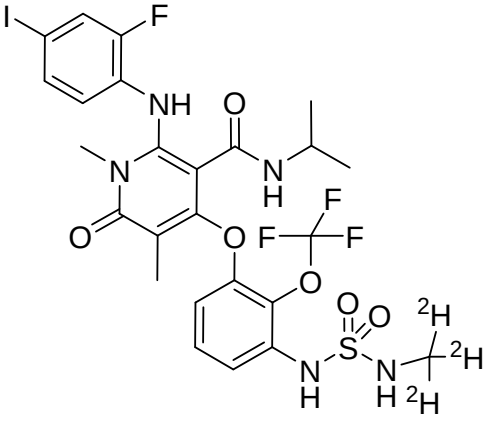
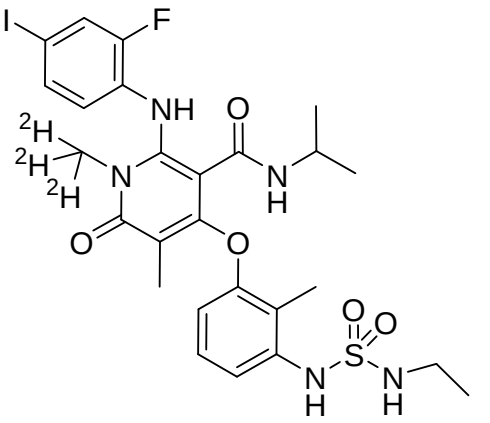
I-109	 <chem>CN1C(=O)C(=C2C(=N1)NC(=C2)Nc3cc(F)c(I)cc3)C(=O)NC4CC4Oc5ccc(cc5)CNS(=O)(=O)N</chem>
I-110	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)Oc2c(C)nc(CN)c2NC(=O)N3CC3Nc4cc(F)c(I)cc4</chem>
I-111	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)Oc2c(C)nc(CN)c2NC(=O)N3CC3Nc4cc(F)c(I)cc4</chem>
I-112	 <chem>NS(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)Oc2c(C)nc(CN)c2NC(=O)N3CC3Nc4cc(F)c(I)cc4</chem>

I-113	 Chemical structure of I-113: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 4-(dimethylsulfamoyl)phenoxy group at position 2.
I-114	 Chemical structure of I-114: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 4-(dimethylsulfamoyl)pyridin-3-yloxy group at position 2.
I-115	 Chemical structure of I-115: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 4-(dimethylsulfamoyl)pyridin-2-yloxy group at position 2.
I-116	 Chemical structure of I-116: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 5, and a 4-(dimethylsulfamoyl)pyridin-3-yloxy group at position 2.

I-117	 Chemical structure of I-117: A pyrimidine-2,4,6-trione core. The 2-position is substituted with an N-(4-iodo-2-fluorophenyl) group. The 4-position is substituted with an N-cyclopropyl group. The 6-position is substituted with an N-(4-chloro-2-((dimethylamino)sulfonyl)phenyl) group. The 5-position is substituted with an N-cyclopropyl group.
I-118	 Chemical structure of I-118: A pyrimidine-2,4,6-trione core. The 2-position is substituted with an N-(4-iodo-2-fluorophenyl) group. The 4-position is substituted with an N-(2,3-dihydroxypropyl) group. The 6-position is substituted with an N-(4-chloro-2-((dimethylamino)sulfonyl)phenyl) group. The 5-position is substituted with an N-methyl group.
I-119	 Chemical structure of I-119: A pyrimidine-2,4,6-trione core. The 2-position is substituted with an N-(4-iodo-2-fluorophenyl) group. The 4-position is substituted with an N-(2,3-dihydroxypropyl) group. The 6-position is substituted with an N-(4-chloro-2-((dimethylamino)sulfonyl)phenyl) group. The 5-position is substituted with an N-methyl group.
I-120	 Chemical structure of I-120: A pyrimidine-2,4,6-trione core. The 2-position is substituted with an N-(4-iodo-2-fluorophenyl) group. The 4-position is substituted with an N-cyclopropyl group. The 6-position is substituted with an N-(4-chloro-2-((dimethylamino)sulfonyl)phenyl) group. The 5-position is substituted with an N-cyclopropyl group.

I-121	 <chem>CN1C(=O)C(=C2C(=C1)C(=CN2C3=CC=C(C=C3)N(F)C4=CC=CC=C4I)C(=O)NC5CC5)OC6=CC=CC=C6NS(=O)(=O)N</chem>
I-122	 <chem>CN1C(=O)C(=C2C(=C1)C(=CN2C3=CC=C(C=C3)N(F)C4=CC=CC=C4I)C(=O)NC5CC5)OC6=CC=CC=C6NS(=O)(=O)N</chem>
I-123	 <chem>CC(C)C(=O)NC1=CC=C(C=C1)OS2=CC=CC=C2C3=C(C(=O)N4C(=O)C(=CN4C5=CC=C(C=C5)N(F)C6=CC=CC=C6C#C)C(=O)N7CC7)OC8=CC=CC=C8NS(=O)(=O)N(C)C([2H])([2H])[2H]</chem>
I-124	 <chem>CCNS(=O)(=O)NC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=CC=C2C3=C(C(=O)N4C(=O)C(=CN4C5=CC=C(C=C5)N(F)C6=CC=CC=C6I)C(=O)NC7CC7)OC8=CC=CC=C8NS(=O)(=O)N</chem>

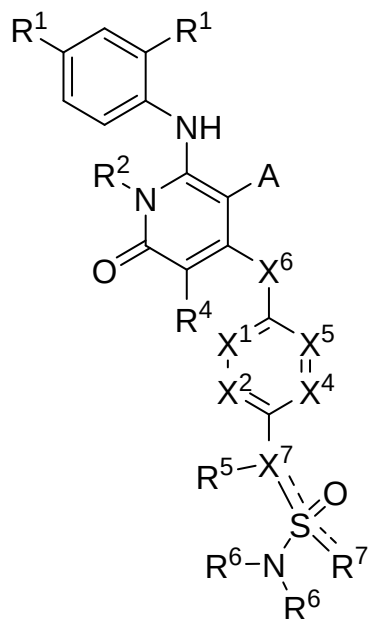
I-125	 Chemical structure of I-125: A pyrimidine core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, and a 2-ethanesulfonyl-4-methoxyphenyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a 1,1,1-trideuterio-2-cyclopropylamino group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a methyl group at position 4.
I-126	 Chemical structure of I-126: A pyrimidine core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, and a 2-ethanesulfonyl-4-methoxyphenyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a 1,1,1-trideuterio-2-methylamino group at position 5.
I-127	 Chemical structure of I-127: A pyrimidine core substituted with a 4-fluoro-3-iodophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, and a 2-ethanesulfonyl-4-chlorophenyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a 1,1,1-trideuterio-2-cyclopropylamino group at position 5.

I-128	 <chem>CC(=O)Nc1c(C)c(=O)n(C)c1Oc2ccc(NS(=O)(=O)N(C)(C)C)cc2Oc3ccc(NC4=CC=C(C=C4)F)C=C3I</chem>
I-129	 <chem>CC(=O)Nc1c(C)c(=O)n(C)c1Oc2cc(OC(F)(F)F)c(NS(=O)(=O)N(C)(C)C)cc2Oc3ccc(NC4=CC=C(C=C4)F)C=C3I</chem>
I-130	 <chem>CC(=O)Nc1c(C(C)(C)C)cc(=O)n(C)c1Oc2ccc(NS(=O)(=O)NCC)cc2Oc3ccc(NC4=CC=C(C=C4)F)C=C3I</chem>

I-131	
I-132	
I-133	

[0108] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto expuesto en la **Tabla 1** anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

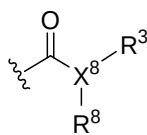
[0109] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula **(II)**:

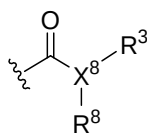


(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada  es independientemente un enlace simple o doble;



- 5 cada A es independientemente  o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;
- X^1, X^2, X^4 , y X^5 son independientemente CR^1 o N;
- X^6 es O o NH;
- X^7 es CH o N;
- 10 X^8 es N o O;
- cada R^1 es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido;
- 15 R^2, R^3, R^4 , y R^5 son independientemente hidrógeno, deuterio, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido; y
- cada R^6 es independientemente hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi

C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o ambos R⁶ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros, o

5 R⁵ y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

R⁵ y X² o X⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

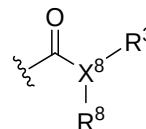
10 R⁶ y X² o X⁴, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

R⁷ es O o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

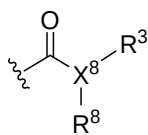
R⁸ está ausente, es hidrógeno, deuterio o alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

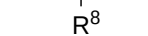
[0110] Como se definió en general anteriormente, X¹, X², X⁴ y X⁵ son independientemente CR¹ o N. En algunas modalidades, X¹, X², X⁴ y X⁵ son CR¹. Como se definió en general
15 anteriormente, R¹ es independientemente hidrógeno, halo, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno, halo o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno, cloro, fluoro, metoxi, etoxi, propoxi,
20 etoxi o hexiloxi. En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno, fluoro, cloro o metoxi.

[0111] Como se definió en general anteriormente, cada  es independientemente un enlace simple o doble.

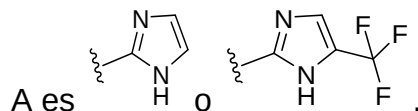


[0112] Como se definió en general anteriormente, cada A es independientemente o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada A



25 es independientemente . Como se definió en general anteriormente, X⁸ es N u O. En algunas modalidades, X⁸ es N. En algunas modalidades, X⁸ es O. En algunas modalidades, X⁸ es N, y R³ y R⁸ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

[0113] En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5-6 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es imidazol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada



[0114] Como se definió en general anteriormente, X^6 es O o NH. En algunas modalidades, X^6 es O. En algunas modalidades, X^6 es NH. En algunas modalidades, X^6 es C(O).

[0115] Como se definió en general anteriormente, X^7 es CH o N. En algunas modalidades, X^7 es CH. En algunas modalidades, X^7 es N.

[0116] Como se definió en general anteriormente, cada R^1 es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, yodo, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-CF_3$ o etino. En algunas modalidades, R^1 es fluoro o yodo. En algunas modalidades, R^1 es $-CN$.

[0117] Como se definió en general anteriormente, R^2 es hidrógeno, halo, $C(^2D)_3$, $OC(^2D)_3$, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo.

[0118] Como se definió en general anteriormente, R^3 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclohexilo. En algunas

modalidades, R^3 es ciclopropilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^3 es $-(C_3H_3)F_2$.

[0119] Como se definió en general anteriormente, R^4 es hidrógeno, $C(^2D)_3$, $OC(^2D)_3$, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es CF_3 .

[0120] Como se definió en general anteriormente, R^5 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 está ausente cuando X^7 es N formando un doble enlace con el átomo de azufre.

[0121] Como se definió en general anteriormente, cada R^6 es independientemente hidrógeno, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o R^5 y R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

[0122] En algunas modalidades, cada R^6 es independientemente hidrógeno o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^6 es independientemente hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

[0123] En algunas modalidades, ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros.

[0124] En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo

heterocicloalquilo de 5 miembros.

[0125] En algunas modalidades, R^5 y X^2 o X^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros.

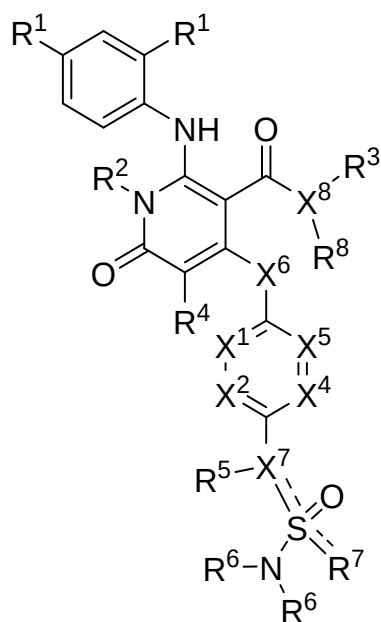
5 [0126] En algunas modalidades, R^5 y X^2 o X^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado aromático de 5-6 miembros.

[0127] En algunas modalidades, R^6 y X^2 o X^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros.

10 [0128] Como se definió en general anteriormente, R^7 es O o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es O. En algunas modalidades, R^7 es alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es metilo.

[0129] Como se definió en general anteriormente, R^8 está ausente, es hidrógeno, deuterio, o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno o metilo.

[0130] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (IIA):



15

(IIA),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada  es independientemente un enlace simple o doble;

X^1, X^2, X^4 , y X^5 son independientemente CR^1 o N;

20 X^6 es O o NH;

X^7 es CH o N;

X^8 es N o O;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido;

R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son independientemente hidrógeno, $C(^2D)_3$, $OC(^2D)_3$, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido; y

cada R^6 es independientemente hidrógeno, deuterio, $C(^2D)_3$, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o ambos R^6 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros o

R^5 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

R^5 y X^2 o X^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

R^6 y X^2 o X^4 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros;

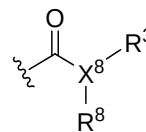
R^7 es O o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

R^8 está ausente, es hidrógeno, deuterio o alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

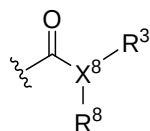
[0131] Como se definió en general anteriormente, X^1 , X^2 , X^4 y X^5 son independientemente CR^1 o N. En algunas modalidades, X^1 , X^2 , X^4 y X^5 son CR^1 . Como se definió en general anteriormente, R^1 es independientemente hidrógeno, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno, cloro, fluoro, metoxi, etoxi, propoxi, etoxi o hexiloxi. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno, fluoro, cloro o metoxi.

[0132] Como se definió en general anteriormente, cada  es independientemente un

enlace simple o doble.



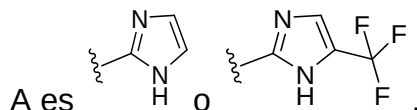
[0133] Como se definió en general anteriormente, cada A es independientemente o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada A



es independientemente . Como se definió en general anteriormente, X^8 es N u O.

- 5 En algunas modalidades, X^8 es N. En algunas modalidades, X^8 es O. En algunas modalidades, X^8 es N; y R^3 y R^8 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

- [0134] En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5-6 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5 o 6 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es heteroarilo de 5 miembros opcional e independientemente sustituido. En algunas modalidades, cada A es imidazol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada



- [0135] Como se definió en general anteriormente, X^6 es O o NH. En algunas modalidades, X^6 es O. En algunas modalidades, X^6 es NH. En algunas modalidades, X^6 es C(O).

[0136] Como se definió en general anteriormente, X^7 es CH o N. En algunas modalidades, X^7 es CH. En algunas modalidades, X^7 es N.

- [0137] Como se definió en general anteriormente, cada R^1 es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es fluoro, cloro, yodo, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-CF_3$ o etino. En algunas modalidades, R^1 es fluoro o yodo. En algunas modalidades, R^1 es $-CN$.

- [0138] Como se definió en general anteriormente, R^2 es hidrógeno, $C(^{2}D)_3$, $OC(^{2}D)_3$, halo, alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o arilo

C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R² es alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R² es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R² es metilo.

[0139] Como se definió en general anteriormente, R³ es hidrógeno, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R³ es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, R³ es ciclopropilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R³ es ciclopropilo. En algunas modalidades, R³ es -(C₃H₃)F₂.

[0140] Como se definió en general anteriormente, R⁴ es hidrógeno, C(²D)₃, OC(²D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁴ es metilo, etilo, propilo, pentilo, butilo o hexilo. En algunas modalidades, R⁴ es metilo. En algunas modalidades, R⁴ es CF₃.

[0141] Como se definió en general anteriormente, R⁵ es hidrógeno, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ está ausente cuando X⁷ es N formando un doble enlace con el átomo de azufre.

[0142] Como se definió en general anteriormente, cada R⁶ es independientemente hidrógeno, deuterio, C(²D)₃, alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, o ambos R⁶ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros, o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

[0143] En algunas modalidades, cada R^6 es independientemente hidrógeno o alifático C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^6 es independientemente hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

[0144] En algunas modalidades, ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, ambos R^6 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros.

[0145] En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, R^5 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

[0146] En algunas modalidades, R^5 y X^2 o X^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros.

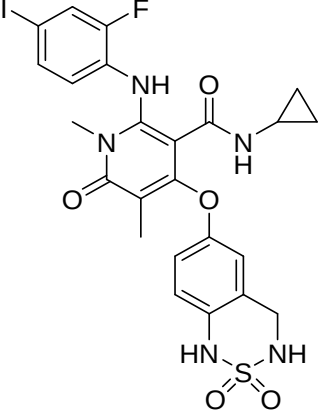
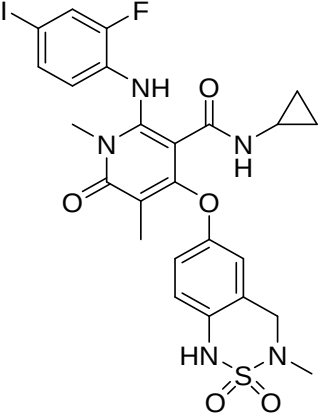
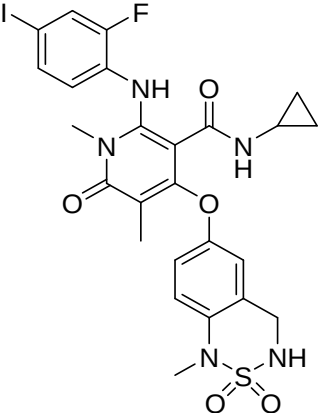
[0147] En algunas modalidades, R^5 y X^2 o X^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado aromático de 5-6 miembros.

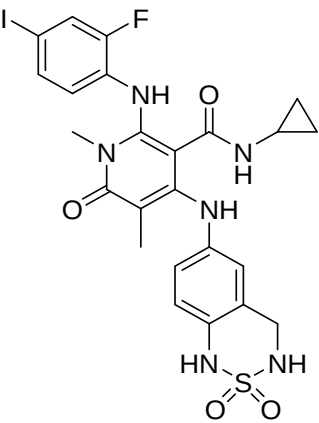
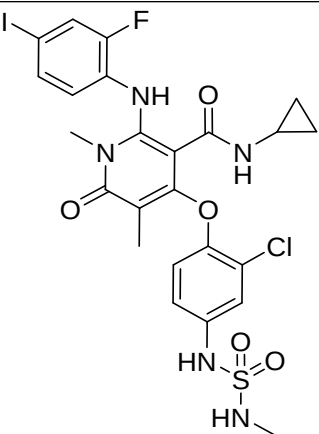
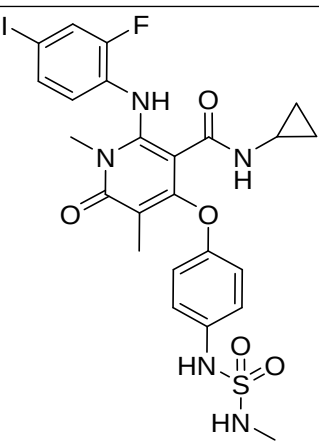
[0148] En algunas modalidades, R^6 y X^2 o X^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5-6 miembros.

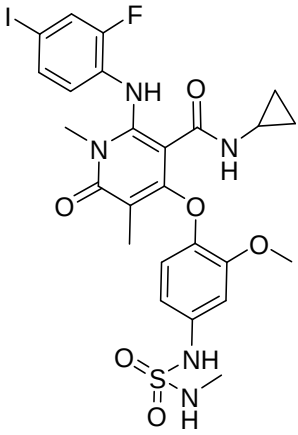
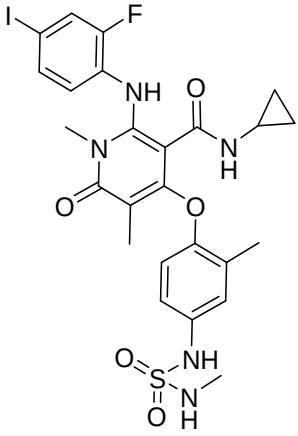
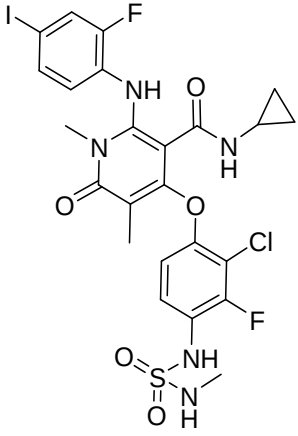
[0149] Como se definió en general anteriormente, R^7 es O o alifático C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es O. En algunas modalidades, R^7 es alifático C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es metilo.

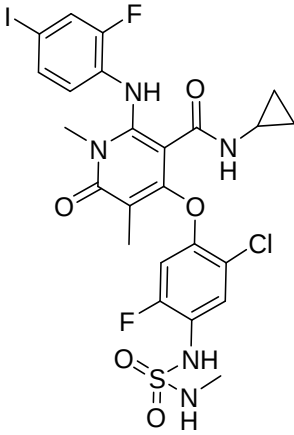
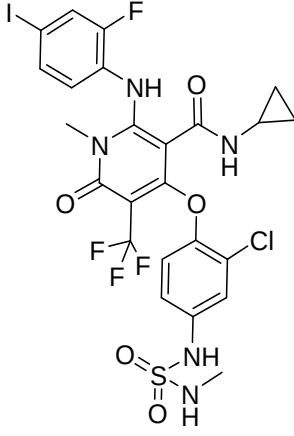
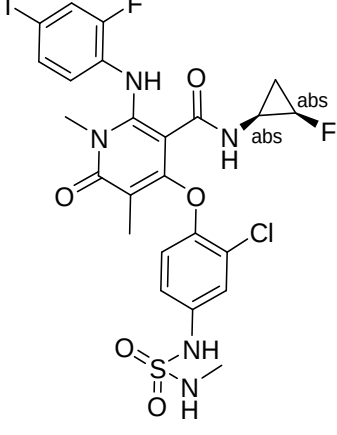
[0150] Como se definió en general anteriormente, R^8 está ausente, es hidrógeno, deuterio, o alifático C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno o metilo.

Tabla 2: Compuestos ilustrativos.		
Núm.	de	Estructura
compuesto		

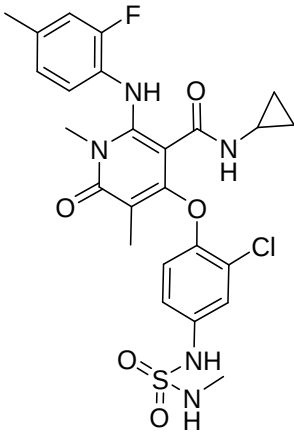
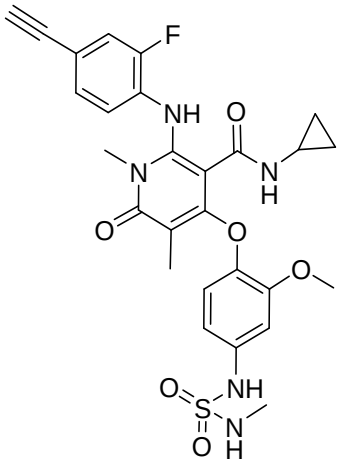
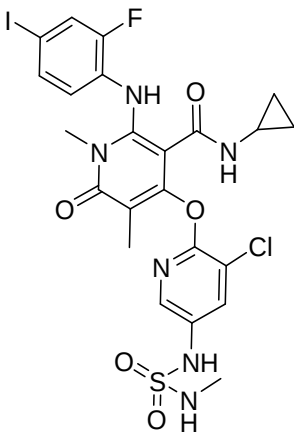
I-59	 Chemical structure of I-59: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(2-(cyclopropylamino)ethyl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a carbonyl group at position 3, which is further substituted with a cyclopropyl group.
I-60	 Chemical structure of I-60: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(2-(cyclopropylamino)ethyl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a carbonyl group at position 3, which is further substituted with a cyclopropyl group.
I-61	 Chemical structure of I-61: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, and a 4-(2-(cyclopropylamino)ethyl)phenoxy group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a carbonyl group at position 3, which is further substituted with a cyclopropyl group.

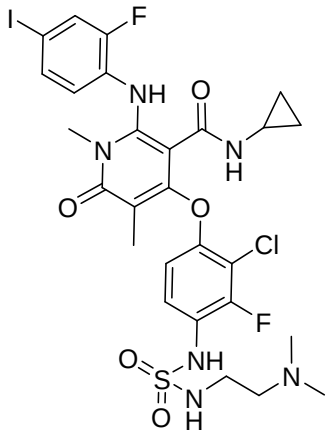
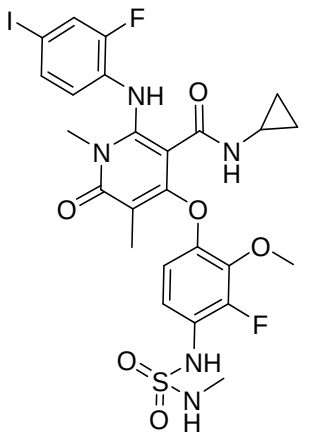
I-62	 Chemical structure of compound I-62: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a carbonyl group at position 4, and a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,3-dihydroisothiazol-5-yl)phenyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a carbonyl group at position 5 and a methyl group at position 6. The isothiazole ring is substituted with a cyclopropyl group at position 4.
I-63	 Chemical structure of compound I-63: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a carbonyl group at position 4, and a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,3-dihydroisothiazol-5-yl)phenyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a carbonyl group at position 5 and a methyl group at position 6. The isothiazole ring is substituted with a cyclopropyl group at position 4. The phenyl ring is substituted with a chlorine atom at position 3.
I-64	 Chemical structure of compound I-64: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a carbonyl group at position 4, and a 4-(4-(4-iodo-2-fluorophenylamino)-2-oxo-1,3-dihydroisothiazol-5-yl)phenyl group at position 6. The pyrimidine ring is also substituted with a carbonyl group at position 5 and a methyl group at position 6. The isothiazole ring is substituted with a cyclopropyl group at position 4. The phenyl ring is substituted with a methyl group at position 3.

I-66	 Chemical structure of compound I-66: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 4, a carbonyl group at position 6, and a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5.
I-67	 Chemical structure of compound I-67: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 4, a carbonyl group at position 6, and a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5.
I-68	 Chemical structure of compound I-68: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 2, a methyl group at position 4, a carbonyl group at position 6, and a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a 4-(4-(4-iodophenyl)-4-fluorophenyl)amino group at position 5.

I-69	 Chemical structure of I-69: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodophenylamino group at position 6, a methyl group at position 5, and a 4-chlorophenyl 1,3,4-oxadiazol-5-yl ether at position 2. The pyrimidine ring also has a cyclopropylcarbamoyl group at position 4.
I-70	 Chemical structure of I-70: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodophenylamino group at position 6, a methyl group at position 5, and a 4-chlorophenyl 1,3,4-oxadiazol-5-yl ether at position 2. The pyrimidine ring also has a trifluoromethyl group at position 4.
I-71	 Chemical structure of I-71: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-iodophenylamino group at position 6, a methyl group at position 5, and a 4-chlorophenyl 1,3,4-oxadiazol-5-yl ether at position 2. The pyrimidine ring also has a 1-fluorocyclopropylcarbamoyl group at position 4, with stereochemistry indicated by 'abs' labels.

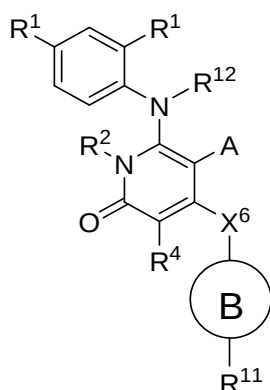
73

I-72	 Chemical structure of compound I-72: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-fluorophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 2, a 4-chlorophenyl group at position 4, and a methanesulfonylhydrazide group at position 5.
I-73	 Chemical structure of compound I-73: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 4-ethynyl-2-fluorophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 2, a 4-methoxyphenyl group at position 4, and a methanesulfonylhydrazide group at position 5.
I-74	 Chemical structure of compound I-74: A pyrimidine-2,4-dione core substituted with a 3-fluoro-4-iodophenylamino group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 2, a 3-chloro-5-pyridyl group at position 4, and a methanesulfonylhydrazide group at position 5.

I-75	74 
I-76	

[0151] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto expuesto en la **Tabla 2** anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0152] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (III):

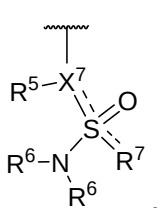
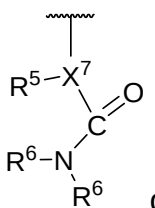
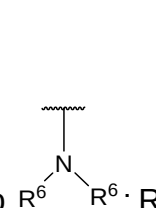


5

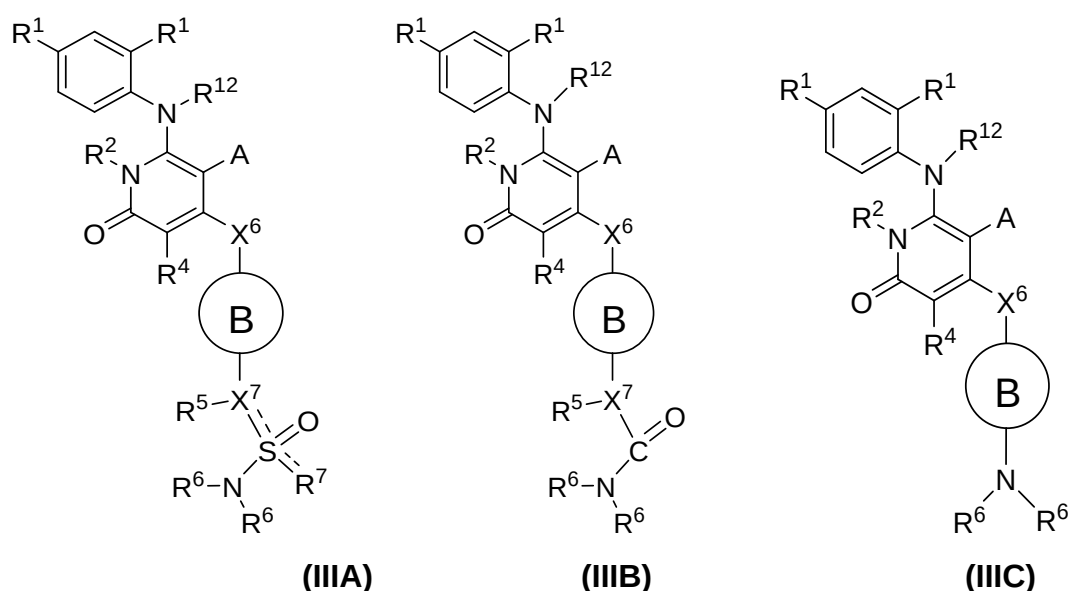
(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo B es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀ que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4

heteroátomos N, S u O, o heteroarilo bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos

N, S u O; R^{11} es H, ,  o ; R^{12} es H o alifático C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^6 y X^7 es independientemente como se describe anteriormente y se describe en las modalidades del presente documento.

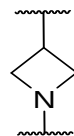
- 5 [0153] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmulas (IIIA), (IIIB) o (IIIC):



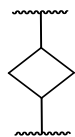
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el Anillo B es un anillo
10 opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo C_3 - C_{10} , heterocicloalquilo C_3 - C_{10} que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O, o heteroarilo bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O; R^{12} es H o alifático C_1 - C_6 ; y cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^6 y X^7 es independientemente como se describe anteriormente y se describe en las modalidades del
15 presente documento.

- [0154] En algunas modalidades, el anillo B es cicloalquilo C_3 - C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el Anillo B es heterocicloalquilo C_3 - C_{10} opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O. En algunas modalidades, el Anillo B es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el Anillo B es heteroarilo de 5-6
20 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O. En algunas

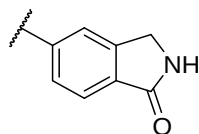
modalidades, el Anillo B es heteroarilo bicíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos N, S u O.



[0155] En algunas modalidades, el Anillo B es opcionalmente sustituido. En algunas



modalidades, el Anillo B es opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el



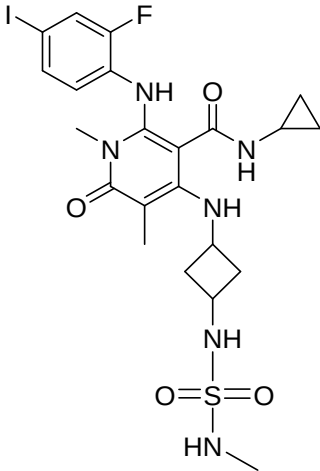
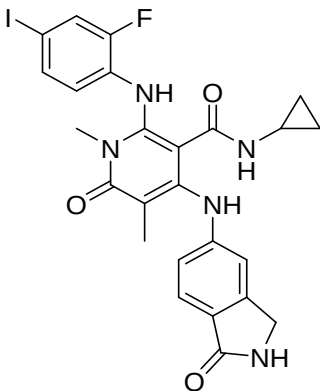
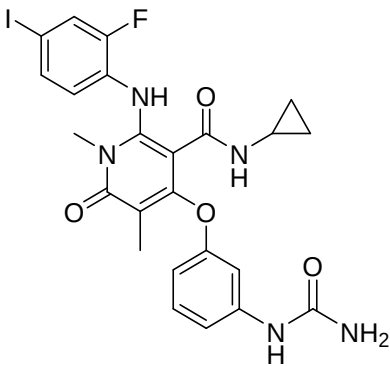
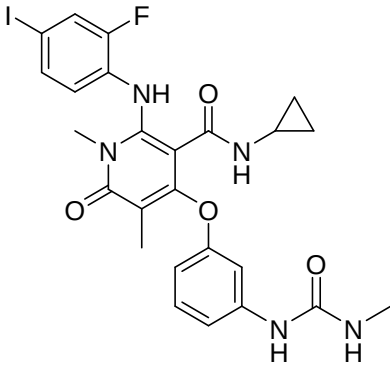
5 Anillo B es opcionalmente sustituido.

[0156] En algunas modalidades, R^{12} es H o alifático C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{12} es H. En algunas modalidades, R^{12} es alifático C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{12} es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{12} es alquilo C_1 - C_6 no sustituido. En algunas

10 modalidades, R^{12} es metilo.

Tabla 2B: Compuestos ilustrativos.

Núm. de compuesto	Estructura
I-80	

I-81	 Chemical structure of I-81: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 3, and a (4-methylphenyl)carbamoyl group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a (4-methylphenyl)carbamoyl group at position 5.
I-82	 Chemical structure of I-82: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 3, and a (4-methylphenyl)carbamoyl group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a (4-methylphenyl)carbamoyl group at position 5.
I-83	 Chemical structure of I-83: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 3, and a (4-methylphenyl)carbamoyl group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a (4-methylphenyl)carbamoyl group at position 5.
I-84	 Chemical structure of I-84: A pyrimidine ring substituted with a 4-iodo-3-fluorophenylamino group at position 2, a methyl group at position 4, a methyl group at position 6, a cyclopropylcarbamoyl group at position 3, and a (4-methylphenyl)carbamoyl group at position 5. The pyrimidine ring is also substituted with a (4-methylphenyl)carbamoyl group at position 5.

I-85	
I-86	

[0157] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto expuesto en la **Tabla 2B** anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

III. Usos, formulación y administración

5 a. Composiciones farmacéuticamente aceptables

[0158] De acuerdo con otra modalidad, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción o un derivado farmacéuticamente aceptable de este y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la presente descripción es tal que es eficaz para inhibir de forma medible MEK, o una variante o mutante de este, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas modalidades, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente descripción es tal que es eficaz para inhibir de forma medible MEK, o una variante o mutante de este, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas modalidades, una composición de la presente descripción se formula para la administración a un paciente que necesite dicha composición. En algunas modalidades, una composición de la presente descripción se formula para administración oral a un paciente.

[0159] Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan

indistintamente y refieren a organismos que se van a tratar mediante los métodos de la presente descripción. Dichos organismos incluyen preferentemente, entre otros, mamíferos (*por ejemplo*, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y, más preferentemente, incluye humanos.

- 5 [0160] El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de la presente descripción incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de
10 aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato de disodio, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona,
15 sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.
- [0161] Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de la presente descripción que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un
20 compuesto de la presente descripción o un metabolito activo o residuo de este.
- [0162] Como se usa en el presente documento, el término "metabolito activo o residuo de este" significa que un metabolito o residuo de este también inhibe MEK, o una variante o mutante de este.
- [0163] Las composiciones de la presente descripción se pueden administrar por vía oral,
25 parenteral, mediante un aerosol para inhalar, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o
30 intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente descripción pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes

dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean tradicionalmente como disolvente o medio de suspensión.

[0164] Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo simple, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los fines de formulación.

[0165] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente, también se agregan agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[0166] De forma alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo

tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[0167] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[0168] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

[0169] Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0170] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante, tal como cloruro de bencilalconio. De forma alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en un ungüento, tal como vaselina.

[0171] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción también se pueden administrar mediante aerosol nasal o para inhalar. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en el campo de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción

para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[0172] Más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción se formulan para administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción se administran sin alimentos. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción se administran con alimentos.

[0173] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción penetran en el cerebro o en el SNC o proporcionan exposición en el cerebro. Como se usa en el presente documento, los términos "penetra en el cerebro", "penetra en el SNC" o "exposición en el cerebro" se refieren a que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente descripción son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BBB) y, por lo tanto, son útiles para tratar una enfermedad, afección, lesión o trastorno cerebral o del SNC. En algunas modalidades, una enfermedad, afección, lesión o trastorno cerebral del SNC es una enfermedad neurodegenerativa, lesión neuronal, accidente cerebrovascular, trastornos genéticos, trastornos psiquiátricos, trastornos del desarrollo, inflamación, infección o daño, y cánceres cerebrales, lesión de la médula espinal (SCI) y lesión cerebral traumática (TBI). En determinadas modalidades, un trastorno cerebral se selecciona de epilepsia, meningitis, encefalitis que incluye encefalitis por VIH, leucoencefalopatía multifocal progresiva, neuromielitis óptica, esclerosis múltiple, tripanosomiasis neurológica en etapa tardía, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), parálisis bulbar progresiva (PBP), esclerosis lateral primaria (PLS), atrofia muscular progresiva (PMA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad De Vivo y cualquier tipo de tumor, cáncer o enfermedad hiperproliferativa en el cerebro o el SNC.

[0174] En algunas modalidades, una enfermedad, afección, lesión o trastorno cerebral o del SNC es un trastorno neurológico que afecta al SNC y/o que tiene una etiología en el SNC, que incluye, entre otros, neuropatía, amiloidosis, cáncer, una enfermedad o trastorno ocular, infección viral o microbiana, inflamación, isquemia, enfermedad neurodegenerativa, convulsiones, trastornos del comportamiento y una enfermedad de almacenamiento lisosómico. A los efectos de la presente solicitud, se entenderá que el SNC incluye el ojo,

que normalmente está aislado del resto del cuerpo por la barrera hematorretiniana. Los ejemplos específicos de trastornos neurológicos incluyen, entre otros, enfermedades neurodegenerativas (incluidas, entre otras, enfermedad de cuerpos de Lewy, síndrome postpoliomielitis, síndrome de Shy-Draeger, atrofia olivopontocerebelosa, enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, degeneración nigroestriatal, tauopatías (incluidas, entre otras, enfermedad de Alzheimer y parálisis supranuclear), enfermedades priónicas (incluidas, entre otras, encefalopatía espongiforme bovina, tembladera, síndrome de Creutzfeldt-Jakob, kuru, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad consuntiva crónica e insomnio familiar letal), parálisis bulbar, enfermedad de la neurona motora y trastornos heterodegenerativos del sistema nervioso (incluidas, entre otras, enfermedad de Canavan, enfermedad de Huntington, lipofuscinosis ceroides neuronal, enfermedad de Alexander, síndrome de Tourette, síndrome del cabello acerado de Menkes, síndrome de Cockayne, síndrome de Halervorden-Spatz, enfermedad de Lafora, síndrome de Rett, degeneración hepatolenticular, síndrome de Lesch-Nyhan y síndrome de Unverricht-Lundborg), demencia (incluidas, entre otras, enfermedad de Pick y ataxia espinocerebelosa), cáncer (por ejemplo, del SNC y/o cerebro, incluidas las metástasis cerebrales resultantes de cáncer en otras partes del cuerpo).

[0175] El "sistema nervioso central" o "SNC" se refiere al complejo de tejidos nerviosos que controlan la función corporal e incluye el cerebro y la médula espinal.

[0176] La cantidad de compuestos de la presente descripción que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una composición en una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado, el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de inhibidor de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día a un paciente que recibe estas composiciones.

[0177] También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular depende de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente descripción en la composición también depende del compuesto particular en la composición.

b. Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

[0178] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para usar un compuesto como se describe en el presente documento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con MEK. En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno asociado con MEK es un trastorno proliferativo. En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno asociado con MEK es un cáncer. En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno asociado con MEK es un cáncer como se describe en el presente documento.

[0179] En algunos aspectos y modalidades, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar, reducir la gravedad, retrasar la aparición o inhibir el avance de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de estos, de una enfermedad o trastorno caracterizado por o asociado con un aumento de la expresión de MEK y/o aumento de la actividad de MEK, que comprende el paso de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos y modalidades, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar, reducir la gravedad, retrasar la aparición o inhibir el avance de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de estos, de una enfermedad o trastorno en el que la inhibición o antagonismo de la actividad de MEK es beneficioso, que comprende el paso de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción, o una composición farmacéuticamente aceptable de este.

[0180] En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento es un "inhibidor de MEK no competitivo con ATP" que estabiliza o "pega" el complejo formado entre MEK y KSR, y/o BRAF/CRAF. En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento se une alostéricamente a una "cavidad de inhibidor" formada en una interfaz de interacción entre MEK humana (MEK1 o MEK2) y el supresor de cinasa humana de Ras (KSR1 o KSR2 o el homólogo de KSR BRAF o CRAF) adyacente a ATP en un complejo fisiológico entre MEK y KSR (o BRAF o CRAF), formando un complejo de cavidad de inhibidor-inhibidor. En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento es un inhibidor de cinasa no competitivo con ATP. En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento tiene una estructura tal que cuando se une al complejo de cavidad de inhibidor-inhibidor, el complejo comprende los elementos estructurales: (a) al menos un resto del inhibidor acoplado a A825

de hKSR1, o P878 de hKSR2, o R662 de BRAF, o R554 de CRAF (b) al menos un resto acoplado a R234 de hMEK1 o R238 de hMEK2, en donde R234 está dentro de aproximadamente 5 Å a aproximadamente 8 Å de cualquier átomo de hKSR1 o hKSR2 o BRAF o CRAF. Las estructuras de los complejos descritos en el presente documento, incluidos, por ejemplo, el complejo MEK y KSR (o BRAF o CRAF), y el complejo de cavidad de inhibidor-inhibidor, se pueden encontrar en el documento WO 2021142345, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. Las secuencias Uniprot de referencia para MEK1 humana, MEK2 humana, KSR1 humana, KSR2 humana, BRAF humana y CRAF humana son Uniprot ID Q02750, Uniprot ID P36507, Uniprot ID Q8IVT5, Uniprot ID Q6VAB6, Uniprot ID P15056 y Uniprot ID P04049, respectivamente.

[0181] En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento no se acopla a uno o más de I216 en hMEK1 o I220 de hMEK2 y A825 en KSR1 o P878 en KSR2. En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento comprende un elemento estructural de acuerdo con (a) como se describe en el párrafo anterior, que es un aceptor de enlaces H, *entre otros*, un átomo de oxígeno o nitrógeno, o un átomo de flúor unido a un anillo aromático, o un donante de enlaces H. En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento comprende un elemento estructural de acuerdo con (a) como se describe en el párrafo anterior, que es un resto de un enlazador que se acopla al esqueleto de A825 de hKSR1, o P878 de hKSR2, o R662 de hBRAF, o R554 de CRAF, directamente o a través de un contacto mediado por agua.

[0182] En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento que comprende uno o más de los siguientes:

(c) al menos un resto que se acopla a M230 de hMEK1 o M234 de hMEK2, en donde M230 o M234 están dentro de aproximadamente 5 Å a aproximadamente 8 Å del átomo terminal (CB) de A825 de KSR1 o (CG) de P878 de hKSR2 o (CG) N661 de hBRAF o N553 de CRAF; (d) al menos un resto es un aceptor o donante de enlaces H que se acopla al carbonilo del esqueleto de N823 de hKSR1, o T876 de hKSR2 directamente a través de un contacto mediado por agua o un grupo amino del esqueleto de R662 de hBRAF o R554 de hCRAF; (e) al menos un resto acoplado a Q824 de hKSR1 o Q877 de hKSR2 o Q664 de hBRAF o Q556 de hCRAF;

(f) al menos un resto acoplado a un átomo de cadena lateral de A826 de hKSR1 o A879 de hKSR2 o R662 de BRAF o R554 de CRAF;

(g) al menos un resto es un grupo heteroarilo que se acopla a M143 de hMEK1 o M147 de hMEK2;

5 (h) al menos un resto es un grupo heteroarilo que se acopla a F209 de hMEK1 o F213 de hMEK2;

(i) al menos un resto (*entre otros*, un aceptor de enlaces H) se acopla al grupo amino del esqueleto de S212 de hMEK1 o S216 de hMEK2;

(j) al menos un resto acoplado a L215 de hMEK1 o L219 de hMEK2;

10 (k) al menos un resto acoplado a I216 de hMEK1 o I220 de hMEK2; y

(l) al menos un resto acoplado a M219 de hMEK1 o M223 de hMEK2 donde los residuos de hMEK1 215-219 adoptan una conformación helicoidal.

[0183] En algunas modalidades, un resto correspondiente a (c) como se describe anteriormente se selecciona de alquilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

15 [0184] En algunas modalidades, un residuo de CO del esqueleto de un compuesto como se describe en el presente documento se acopla con T876 de hKSR2 o N823 de hKSR1.

[0185] En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento se acopla con una cavidad de unión, que está revestida por los residuos R234 y M230 de hMEK1, o los residuos R238 y M234 de hMEK2, y P877 de KSR2 o A825 de KSR1 o R662

20 de BRAF o R554 de CRAF.

[0186] En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento se acopla a una cavidad de unión a través de múltiples contactos de enlaces de hidrógeno, incluso a través de un enlace de H mediado por agua a Arg189 y Arg234 en hMEK1 o ARG193 y A238 de hMEK2, así como un enlace de H directo al esqueleto del bucle α G

25 prehélice -NH- de Arg662 de BRAF o ARG 554 de CRAF.

[0187] En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento se acopla a A825 de hKSR1 o P878 de hKSR2 o R662 de BRAF o R554 de CRAF. En algunas modalidades, un compuesto como se describe en el presente documento tiene una distancia menor o igual a aproximadamente 5 Å a aproximadamente 8 Å de al menos un

30 resto seleccionado de A825 de hKSR1, P878 de hKSR2 y R662 de BRAF y R554 de CRAF.

[0188] Por consiguiente, en algunos aspectos y modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones en

donde el trastorno, la enfermedad o la afección incluyen, entre otros, un trastorno de proliferación celular, que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto inhibidor de MEK como se describe en el presente documento, o una sal o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el trastorno proliferativo celular es cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza por una expresión de MEK aumentada y/o una actividad de MEK aumentada, es *decir*, "MEK activado aumentado".

[0189] Como se usa en el presente documento, los términos "aumentado", "elevado" o "mejorado" se usan indistintamente y abarcan cualquier aumento medible en una función biológica y/o actividad biológica y/o una concentración. Por ejemplo, un aumento puede ser de al menos aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces o más, en relación con una cantidad de referencia o de control de una función, actividad o concentración.

[0190] Como se usa en el presente documento, los términos "expresión aumentada" y/o "actividad aumentada" de una sustancia, tal como MEK, en una muestra o cáncer o paciente, se refiere a un aumento en la cantidad de la sustancia, tal como MEK, de aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %,

aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 25 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, o más, en relación con la cantidad de la sustancia, tal como MEK, en una muestra de control o muestras de control, tales como un individuo o grupo de individuos que no padecen la enfermedad o el trastorno (*por ejemplo*, cáncer) o un control interno, según se determina mediante técnicas conocidas en la técnica. También se puede determinar que un sujeto tiene una "expresión aumentada" o una "actividad aumentada" de MEK si la expresión y/o actividad de MEK aumenta en una desviación estándar, dos desviaciones estándar, tres desviaciones estándar, cuatro desviaciones estándar, cinco desviaciones estándar, o más, en relación con la cantidad media (promedio) o mediana de MEK en un grupo de control de muestras o un grupo de referencia de muestras o un análisis retrospectivo de muestras de pacientes. Tal como se practica en la técnica, tales niveles de expresión de referencia o control pueden determinarse previamente, o medirse antes de la medición en la muestra o cáncer o sujeto, o pueden obtenerse de una base de datos de tales muestras de control.

c. Cáncer

[0191] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir o reducir el riesgo de cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este.

[0192] Un "cáncer", como se usa en el presente documento, se refiere a un amplio grupo de diversas enfermedades caracterizadas por el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo. La división y el crecimiento celular no regulados dan como resultado la formación de tumores malignos que invaden los tejidos vecinos y también pueden hacer metástasis en partes distantes del cuerpo a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo.

[0193] El cáncer o trastorno proliferativo o tumor a tratar usando los compuestos y métodos y usos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, un cáncer hematológico, un linfoma, un mieloma, una leucemia, un cáncer neurológico, cáncer de piel, cáncer de

mama, un cáncer de próstata, un cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, un cáncer gastrointestinal, un cáncer de hígado, un cáncer de páncreas, un cáncer genitourinario, un cáncer de huesos, cáncer renal y un cáncer vascular.

5 [0194] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer mutante K-Ras. En algunas modalidades, el cáncer mutante K-Ras es un cáncer mutante K-Ras activado. En algunas modalidades, el cáncer mutante K-Ras es un cáncer que tiene un K-Ras G12 mutante o variante. En algunas modalidades, el K-Ras G12 mutante o variante es K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G12C, K-Ras G12R, K-Ras G12A o cualquier combinación de estos. En
10 algunas modalidades, el K-Ras G12 mutante o variante es K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G12C, K-Ras G12R, K-Ras G12A, K-Ras G12S o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el K-Ras G12 mutante o variante es K-Ras G12D. En algunas modalidades, el K-Ras G12 mutante o variante es K-Ras G12V. En algunas modalidades, el K-Ras G12 mutante o variante es K-Ras G12C. En algunas modalidades, el K-Ras G12
15 mutante o variante es K-Ras G12R. En algunas modalidades, el K-Ras G12 mutante o variante es K-Ras G12A. En algunas modalidades, el K-Ras G12 mutante o variante es K-Ras G12S. En algunas modalidades, el cáncer mutante K-Ras es un cáncer que tiene un K-Ras G13 mutante o variante. En algunas modalidades, el K-Ras G13 mutante o variante es K-Ras G13D, K-Ras G13C o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el
20 cáncer mutante K-Ras es un cáncer que tiene un K-Ras Q61 mutante o variante. En algunas modalidades, el K-Ras Q61 mutante o variante es K-Ras Q61H, K-Ras Q61R o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el cáncer mutante K-Ras es un cáncer que tiene un K-Ras A146 mutante o variante. En algunas modalidades, el K-Ras A146 mutante o variante es K-Ras A146T. En algunas modalidades, el cáncer mutante K-Ras es un cáncer
25 que tiene un K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G12C, K-Ras G12R, K-Ras G12A, K-Ras G13D, K-Ras G13C, K-Ras Q61H, K-Ras Q61R, K-Ras A146T mutante o variante o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el cáncer mutante K-Ras es un cáncer que tiene un K-Ras G12D, K-Ras G12V, K-Ras G12C, K-Ras G12R, K-Ras G12A, K-Ras G12S, K-Ras G13D, K-Ras G13C, K-Ras Q61H, K-Ras Q61R, K-Ras A146T mutante
30 o variante o cualquier combinación de estos.

[0195] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer mutante B-Raf. En algunas modalidades, el cáncer mutante B-Raf comprende una amplificación de B-Raf. Como se usa

en el presente documento, una "amplificación de B-Raf" se refiere a un cáncer o célula cancerosa que comprende al menos tres copias de B-Raf, al menos cuatro copias de B-Raf, al menos cinco copias de B-Raf, al menos seis copias de B-Raf, al menos siete copias de B-Raf, al menos ocho copias de B-Raf, al menos nueve copias de B-Raf, al menos diez copias de B-Raf o más. En algunas modalidades, el cáncer mutante de B-Raf es un cáncer que tiene un B-Raf V600 mutante o variante, también denominado "mutación de B-Raf de Clase I". En algunas modalidades, el B-Raf V600 mutante o variante es B-Raf V600E, V600K, V600D, V600R o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el B-Raf V600 mutante o variante es B-Raf V600E, V600K, V600D, V600R, V600M o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el cáncer mutante B-Raf es un cáncer que tiene un B-Raf K601, B-Raf P367, B-Raf G464, B-Raf L485, B-Raf E586, B-Raf T588, B-Raf T599, B-Raf L597, B-Raf G469 mutante o variante o cualquier combinación de estos, que también se conocen colectivamente como "mutaciones de B-Raf de Clase II". En algunas modalidades, el cáncer mutante B-Raf es un cáncer que tiene un B-Raf K601, B-Raf P367, B-Raf G464, B-Raf G469, B-Raf G496, B-Raf L485, B-Raf E586, B-Raf T588, B-Raf T599, B-Raf L597 mutante o variante, fusiones B-Raf, tales como, por ejemplo, fusiones B-Raf que combinan el dominio cinasa de B-Raf con la porción de extremo N de un producto génico diferente que permite la dimerización de B-Raf independiente de RAS, o cualquier combinación de estos, que también se conocen colectivamente como "mutaciones de B-Raf de Clase II". En algunas modalidades, el mutante B-Raf K601 es B-Raf K601E, K601N, K601T o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf P367 es B-Raf P367L, P367S o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf G464 es B-Raf G464V, G464E o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf G496 es B-Raf G496V. En algunas modalidades, el mutante B-Raf L485 es L485W. En algunas modalidades, el mutante B-Raf E586 es E586K. En algunas modalidades, el mutante B-Raf T599 es T588TT, T588TS, T599I, T599K o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf L597 es B-Raf L597Q, L597R, L597S, L597V o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf G469 es B-Raf G469A, G469V, G469R o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf es una fusión de B-Raf. En algunas modalidades, el cáncer mutante B-Raf es un cáncer que tiene un B-Raf D287, B-Raf V459, B-Raf G466, B-Raf S467, B-Raf G469, B-Raf N581, B-Raf D594, B-Raf F595, B-Raf G596 mutante o

variante o cualquier combinación de estos, que también se conocen colectivamente como "mutaciones de B-Raf de Clase III". En algunas modalidades, el mutante B-Raf D287 es B-Raf D287N. En algunas modalidades, el mutante B-Raf V459 es B-Raf B459L. En algunas modalidades, el mutante B-Raf G466 es B-Raf G466A, B-Raf G466E, B-Raf G466V o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf S467 es B-Raf S467L. En algunas modalidades, el mutante B-Raf G469 es B-Raf-G469E. En algunas modalidades, el mutante B-Raf N581 es B-Raf N581I, B-Raf N581S, B-Raf N581T o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf D594 es B-Raf D594A, B-Raf D594G, B-Raf D594H, B-Raf D594N o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el mutante B-Raf F595 es B-Raf F595L. En algunas modalidades, el mutante B-Raf G596 es B-Raf G596D, B-Raf G596R o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el cáncer mutante B-Raf comprende una amplificación de B-Raf y al menos un mutante o variante B-Raf de B-Raf de Clase I, Clase II o Clase III.

[0196] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer mutante N-Ras. En algunas modalidades, el cáncer mutante N-Ras es un cáncer mutante N-Ras activado. En algunas modalidades, el cáncer mutante N-Ras es un cáncer que tiene un N-Ras G12 mutante o variante. En algunas modalidades, el N-Ras G12 mutante o variante es N-Ras G12D, N-Ras G12V, N-Ras G12C, N-Ras G12A, N-Ras G12R, N-Ras G12S o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el N-Ras G12 mutante o variante es N-Ras G12D. En algunas modalidades, el N-Ras G12 mutante o variante es N-Ras es N-Ras G12V En algunas modalidades, el N-Ras G12 mutante o variante es N-Ras G12C. En algunas modalidades, el N-Ras G12 mutante o variante es N-Ras G12R. En algunas modalidades, el N-Ras G12 mutante o variante es N-Ras G12A. En algunas modalidades, el N-Ras G12 mutante o variante es N-Ras G12S. En algunas modalidades, el cáncer mutante N-Ras es un cáncer que tiene un N-Ras Q61 mutante o variante. En algunas modalidades, el N-Ras Q61 mutante o variante es N-Ras Q61R, N-Ras Q61K, N-Ras Q61L, N-Ras Q61H, N-Ras Q61P o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el N-Ras Q61 mutante o variante es N-Ras Q61R. En algunas modalidades, el N-Ras Q61 mutante o variante es N-Ras Q61K. En algunas modalidades, el N-Ras Q61 mutante o variante es N-Ras Q61L. En algunas modalidades, el N-Ras Q61 mutante o variante es N-Ras Q61H. En algunas modalidades, el N-Ras Q61 mutante o variante es N-Ras Q61P. En algunas modalidades, el cáncer mutante N-Ras es un cáncer que tiene un N-Ras G12D, N-Ras G12V, N-Ras

G12C, N-Ras G12R, N-Ras G12A, N-Ras G12S, N- Ras Q61 mutante o variante o cualquier combinación de estos.

[0197] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer mutante C-Raf. En algunas modalidades, el cáncer mutante C-Raf comprende una amplificación de C-Raf. Como se usa en el presente documento, una "amplificación de C-Raf" se refiere a una célula cancerosa que comprende al menos tres copias de C-Raf, al menos cuatro copias de C-Raf, al menos cinco copias de C-Raf, al menos seis copias de C-Raf, al menos siete copias de C-Raf, al menos ocho copias de C-Raf, al menos nueve copias de C-Raf, al menos diez copias de C-Raf o más. En algunas modalidades, el cáncer mutante C-Raf es un cáncer que tiene un C-Raf S427 mutante o variante. En algunas modalidades, el C-Raf S427 mutante o variante es C-Raf S427G. En algunas modalidades, el cáncer mutante C-Raf es un cáncer que tiene un C-Raf I448 mutante o variante. En algunas modalidades, el C-Raf I448 mutante es C-Raf I448V. En algunas modalidades, el cáncer mutante C-Raf comprende una amplificación de C-Raf y/o al menos un C-Raf mutante o variante de C-Raf.

[0198] En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer mutante NF1 y/o NF2. Como se usa en el presente documento, un "cáncer mutante NF1" se refiere a un cáncer que tiene un gen mutante o variante que codifica la proteína neurofibromina, e incluye mutaciones por eliminación, mutaciones por pérdida de función, mutaciones por microeliminación, mutaciones de aminoácidos, mutaciones por pérdida del número de copias y mutaciones por sustitución. Como se usa en el presente documento, un "cáncer mutante NF2" se refiere a un cáncer que tiene un gen mutante o variante que codifica la proteína merlina (también conocida como proteína schwannomina), e incluye mutaciones por eliminación, mutaciones por pérdida de función, mutaciones por microeliminación, mutaciones de aminoácidos, mutaciones por pérdida del número de copias y mutaciones por sustitución.

[0199] En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer se selecciona de cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLC), cáncer de páncreas, cáncer colorrectal (CRC), carcinoma uterino, carcinoma endometrial, cáncer de vejiga, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), cáncer de ovario seroso de evolución lenta, neurofibroma y glioma.

[0200] En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLC) mutante K-Ras. En algunas

modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer de páncreas mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer colorrectal mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un carcinoma uterino mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un carcinoma endometrial mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer de vejiga mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer de vías respiratorias y digestivas altas mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer de tiroides mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer de ovario seroso de evolución lenta mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un melanoma mutante N-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un mieloma múltiple mutante N-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es una leucemia mieloide aguda (AML) mutante de N-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer de vejiga mutante N-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer de ovario seroso de evolución lenta mutante K-Ras. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLC) mutante B-Raf. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer de vejiga mutante C-Raf. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un glioma mutante NF1. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLC) mutante NF1. En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es un neurofibroma mutante NF2.

[0201] En algunas modalidades de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer del páncreas, cáncer del esófago, cáncer de hígado, cáncer de

mama, cáncer de piel o mesotelioma. En algunas modalidades, el cáncer es mesotelioma, tal como mesotelioma maligno.

- [0202] En algunas modalidades, un cáncer incluye, entre otros, leucemias (*por ejemplo*, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), policitemia vera, linfoma (*por ejemplo*, enfermedad de Hodgkin o enfermedad no hodgkiniana), macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, enfermedad de cadenas pesadas y tumores sólidos, tales como sarcomas y carcinomas (*por ejemplo*, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de testículos, carcinoma de pulmón, carcinoma broncopulmonar microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma).
- [0203] En algunas modalidades, un cáncer es glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma o retinoblastoma.
- [0204] En algunas modalidades, un cáncer es neuroma acústico, astrocitoma (*por ejemplo*, Grado I: astrocitoma pilocítico, Grado II: astrocitoma de evolución lenta, Grado III: astrocitoma anaplásico o Grado IV: glioblastoma (GBM)), cordoma, linfoma del SNC,

craneofaringioma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, glioma mixto, glioma del nervio óptico, subependimoma, meduloblastoma, meningioma, tumor cerebral metastásico, oligodendroglioma, tumores pituitarios, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) o schwannoma. En algunas modalidades, el cáncer es un tipo que se encuentra más
 5 comúnmente en niños que en adultos, tal como glioma del tronco encefálico, craneofaringioma, ependimoma, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA), meduloblastoma, glioma del nervio óptico, tumor pineal, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) o tumor rabdoide. En algunas modalidades, el paciente es un ser humano adulto. En algunas modalidades, el paciente es un niño o un paciente pediátrico.

10 [0205] El cáncer incluye, en otra modalidad, entre otros, mesotelioma, hepatobiliar (conducto hepático y biliar), cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de útero, carcinoma de las trompas
 15 de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda,
 20 leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, linfoma no hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los
 25 cánceres anteriores.

[0206] En algunas modalidades, un cáncer es un tumor sólido, tal como un sarcoma, carcinoma o linfoma. Los tumores sólidos generalmente comprenden una masa anormal de tejido que normalmente no incluye quistes o áreas líquidas. En algunas modalidades, el
 30 cáncer se selecciona de carcinoma de células renales o cáncer de riñón; carcinoma hepatocelular (HCC) o hepatoblastoma, o cáncer de hígado; melanoma; cáncer de mama; carcinoma colorrectal o cáncer colorrectal; cáncer de colon; cáncer de recto; cáncer anal; cáncer de pulmón, tal como cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLC) o cáncer

broncopulmonar microcítico (SCLC); cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario o cáncer de las trompas de Falopio; cistoadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC); cáncer de próstata; cáncer testicular; cáncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tejidos blandos y huesos; rhabdomyosarcoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma de Ewing; cáncer de tiroides anaplásico; carcinoma adrenocortical; cáncer de páncreas; carcinoma ductal pancreático o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/de estómago (GIST); linfoma; carcinoma de células escamosas vías respiratorias y digestivas altas (SCCHN); cáncer de glándulas salivales; glioma o cáncer cerebral; tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) asociados con neurofibromatosis-1; macroglobulinemia de Waldenstrom; o meduloblastoma.

[0207] En algunas modalidades, un cáncer es un carcinoma hepatocelular (HCC). En algunas modalidades, el cáncer es hepatoblastoma. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de colon. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de recto. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario o carcinoma de ovario. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer epitelial de ovario. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de las trompas de Falopio. En algunas modalidades, el cáncer es cistoadenocarcinoma seroso papilar. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma seroso papilar uterino (UPSC). En algunas modalidades, el cáncer es hepatocolangiocarcinoma. En algunas modalidades, el cáncer es sarcoma sinovial de tejidos blandos y huesos. En algunas modalidades, el cáncer es rhabdomyosarcoma. En algunas modalidades, el cáncer es osteosarcoma. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de tiroides anaplásico. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma adrenocortical. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de páncreas o carcinoma ductal pancreático. En algunas modalidades, el cáncer es adenocarcinoma pancreático. En algunas modalidades, el cáncer es glioma. En algunas modalidades, el cáncer es tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST). En algunas modalidades, el cáncer es MPNST asociado con neurofibromatosis-1. En algunas modalidades, el cáncer es macroglobulinemia de Waldenstrom. En algunas modalidades, el cáncer es meduloblastoma.

[0208] En algunas modalidades, un cáncer es un cáncer asociado con un virus, incluidos los tumores sólidos asociados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los tumores sólidos incurables positivos al virus del papiloma humano (VPH)-16 y la leucemia de

linfocitos T adultos, que es causada por el virus humano de la leucemia de linfocitos T de tipo I (HTLV-I) y es una forma muy agresiva de leucemia de linfocitos T CD4+ caracterizada por la integración clonal de HTLV-I en células leucémicas (consulte <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); así como tumores asociados con virus en cáncer gástrico, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, carcinoma de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas y carcinoma de células de Merkel. (Consulte <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; see also <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>)

[0209] En algunas modalidades, los métodos o usos descritos en el presente documento inhiben o reducen o detienen o mejoran el crecimiento o la propagación de un cáncer o tumor. En algunas modalidades, el tumor se trata deteniendo, reduciendo o inhibiendo el crecimiento adicional del cáncer o tumor. En algunas modalidades, los métodos o usos descritos en el presente documento aumentan o potencian o activan una o más respuestas inmunitarias para inhibir o reducir o detener o mejorar el crecimiento o la propagación de un cáncer o un tumor. En algunas modalidades, el cáncer o tumor se trata reduciendo el tamaño (*por ejemplo*, volumen o masa) del cáncer o tumor en al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 25 %, al menos 50 %, al menos 75 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % en relación con el tamaño del cáncer o tumor antes del tratamiento. En algunas modalidades, los cánceres o tumores se tratan reduciendo la cantidad de cánceres o tumores en el paciente en al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 25 %, al menos 50 %, al menos 75 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % en relación con la cantidad de cánceres o tumores antes del tratamiento.

[0210] En algunas modalidades, un paciente tratado usando los métodos o usos descritos en el presente documento presenta una supervivencia sin avance de al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 7 meses, al menos aproximadamente 8 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 10 meses, al menos

aproximadamente 11 meses, al menos aproximadamente un año, al menos aproximadamente dieciocho meses, al menos aproximadamente dos años, al menos aproximadamente tres años, al menos aproximadamente cuatro años o al menos aproximadamente cinco años después de iniciado el tratamiento. En algunas modalidades, un paciente tratado usando los métodos o usos descritos en el presente documento presenta una supervivencia general de al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 7 meses, al menos aproximadamente 8 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 10 meses, al menos aproximadamente 11 meses, al menos aproximadamente un año, al menos aproximadamente 14 meses, al menos aproximadamente 16 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 20 meses, al menos aproximadamente 22 meses, al menos aproximadamente dos años, al menos aproximadamente tres años, al menos aproximadamente cuatro años o al menos aproximadamente cinco años después de iniciado el tratamiento.

[0211] En algunas modalidades, un paciente tratado usando los métodos o usos descritos en el presente documento presenta una tasa de respuesta objetiva (ORR) de al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %.

[0212] Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente descripción, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para inhibir MEK y tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, por ejemplo, como las descritas en el presente documento. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la enfermedad o condición, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la descripción se formulan preferentemente en forma

unitarias de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente diferenciada de agente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente descripción lo decidirá el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares conocidos en el campo médico. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

[0213] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente descripción se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la enfermedad o trastorno que se esté tratando. En determinadas modalidades, los compuestos de la descripción se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0214] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otras, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán,

y mezclas de estos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

[0215] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio y U.S.P. Además, los aceites fijos estériles se emplean tradicionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo simple, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, se usan en la preparación de inyectables.

[0216] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[0217] Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente descripción, a menudo es deseable retardar la absorción del compuesto por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices de microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan reteniendo el compuesto en liposomas o microemulsiones que son

compatibles con los tejidos corporales.

[0218] Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente descripción con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0219] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución, tal como parafina, f) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

[0220] También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes, tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas. Pueden contener, opcionalmente, agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden

emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes, tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- [0221] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, *por ejemplo*, lubricantes para la formación de comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores. Pueden contener, opcionalmente, agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- [0222] Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente descripción incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador que se requiera. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de la presente descripción. Además, la presente descripción contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

d. Coadministración con uno o más de otros agentes terapéuticos

[0223] Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección también pueden estar presentes en las composiciones de la presente descripción. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

[0224] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección descrita que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este y coadministrar simultánea o secuencialmente una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como los descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el método incluye la administración conjunta de un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, el método incluye la administración conjunta de dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, la combinación del compuesto descrito y el agente o agentes terapéuticos adicionales actúa de forma sinérgica.

[0225] Un compuesto de la descripción actual se puede administrar solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos, donde la posible terapia de combinación toma la forma de combinaciones fijas, o administración de un compuesto de la descripción y uno o más compuestos terapéuticos se escalona o administra independientemente uno de otro, o administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos.

[0226] Uno o más agentes terapéuticos pueden administrarse por separado de un compuesto o composición de la descripción, como parte de un régimen de dosificación múltiple. De forma alternativa, uno o más agentes terapéuticos pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclados con un compuesto de la presente descripción en una sola composición. Si se administra como un régimen de dosificación múltiple, uno o más agentes terapéuticos y un compuesto o composición de la descripción pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, por ejemplo dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas entre sí. En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos y un compuesto o composición de la descripción se administran como un régimen de dosificación

múltiple dentro de un intervalo de más de 24 horas.

[0227] Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de conformidad con la presente descripción. Por ejemplo, un compuesto de la presente descripción se puede administrar con uno o más agentes terapéuticos de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitaria separadas o juntas en una forma de dosificación unitaria única. En consecuencia, la presente descripción proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente descripción, uno o más de otros agentes terapéuticos y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0228] La cantidad de un compuesto de la descripción y uno o más agentes terapéuticos (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación varía dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Preferentemente, una composición de la descripción debe formularse de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la descripción.

[0229] En aquellas composiciones que comprenden uno o más agentes terapéuticos, el uno o más agentes terapéuticos y un compuesto de la descripción pueden actuar de forma sinérgica. Por lo tanto, la cantidad del uno o más de los otros agentes terapéuticos en tales composiciones puede ser menor que la requerida en una monoterapia que utiliza solo ese agente terapéutico. En dichas composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,01 - 1000 g/kg de peso corporal/día del uno o más de los otros agentes terapéuticos.

[0230] La cantidad de uno o más agentes terapéuticos presentes en las composiciones de la presente descripción no puede ser superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de uno o más de otros agentes terapéuticos en las composiciones actualmente descritas varía de aproximadamente 50 % a 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo. En algunas modalidades, uno o más agentes terapéuticos se administran a una dosis de aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 100 %, o cualquier combinación de las mismas.

aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 % de la cantidad normalmente administrada para ese agente. Como se usa en el presente documento, la frase "administrado normalmente" significa la cantidad de un agente terapéutico aprobado por la FDA que está
5 aprobada para dosificación según el prospecto de la etiqueta de la FDA.

[0231] Los compuestos de la presente descripción, o las composiciones farmacéuticas de estos, también se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han usado para combatir la reestenosis (nuevo
10 estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de cinasas. Los dispositivos implantables recubiertos con un
15 compuesto de la presente descripción son otra modalidad de la presente descripción.

e. Otros agentes terapéuticos ilustrativos

[0232] En algunas modalidades, el uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de TEAD. En determinadas modalidades, el inhibidor de TEAD se selecciona de los descritos en el documento WO 2020/243415, cuyo contenido se incorpora en el presente
20 documento mediante referencia en su totalidad. En determinadas modalidades, el inhibidor de TEAD se selecciona de los descritos en el documento WO 2020/243423, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En determinadas modalidades, el inhibidor de TEAD se selecciona de los descritos en la patente estadounidense núm. 11.247.082, cuyo contenido se incorpora en el presente
25 documento mediante referencia en su totalidad. En determinadas modalidades, el inhibidor de TEAD se selecciona de los descritos en el documento WO 2022/120353, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En determinadas modalidades, el inhibidor de TEAD se selecciona de los descritos en el documento WO 2022/120354, cuyo contenido se incorpora en el presente documento
30 mediante referencia en su totalidad.

[0233] En determinadas modalidades, el segundo agente antineoplásico es un degradador de TEAD. En determinadas modalidades, el degradador de TEAD se selecciona de los

descritos en el documento WO 2022/120355, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad.

[0234] Los inhibidores de TEAD se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Además, ciertos inhibidores de TEAD se pueden preparar como se describe en Pobbati *et al.*, "Targeting the Central Pocket in Human Transcription Factor TEAD as a Potential Cancer Therapeutic Strategy," *Structure* 2015, 23, 2076-2086; Gibault *et al.*, "Targeting Transcriptional Enhanced Associate Domains (TEADs)," *J. Med. Chem.* 2018, 61, 5057-5072; Bum-Erdene *et al.*, "Small-Molecule Covalent Modification of Conserved Cysteine Leads to Allosteric Inhibition of the TEAD α Yap Protein-Protein Interaction," *Cell Chemical Biology* 2019, 26, 1-12; Holden *et al.*, "Small Molecule Dysregulation of TEAD Lipidation Induces a Dominant-Negative Inhibition of HippoPathway Signaling," *Cell Reports* 2020, 31, 107809; WO 2017/053706, WO 2017/111076, WO 2018/204532, WO 2018/235926, US 20190010136, WO 2019/040380, WO 2019/113236, WO 2019/222431, WO 2019/232216, WO 2020/051099, WO 2020/081572, WO 2020/097389, WO 2020/190774, WO 2020/214734, PCT/US2020/35098 y PCT/US2020/35111, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento mediante referencia en sus totalidades.

[0235] En algunas modalidades, el uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de ERK5. En determinadas modalidades, el inhibidor de ERK5 se selecciona de los descritos en el documento WO 2022/051567, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En determinadas modalidades, el inhibidor de ERK5 se selecciona de los descritos en el documento WO 2022/051565, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En determinadas modalidades, el inhibidor de ERK5 se selecciona de los descritos en el documento WO 2022/051569, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En determinadas modalidades, el inhibidor de ERK5 se selecciona de los descritos en el documento WO 2022/051568, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad.

[0236] En algunas modalidades, el uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de KRAS, tal como un inhibidor de KRAS G12C. Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de KRAS G12C" se refiere a cualquier inhibidor o bloqueador o antagonista que se une y/o inhibe la señalización a través de KRAS. En determinadas

modalidades, un inhibidor de KRAS G12C se selecciona de adagrasib (KRAZATI®, Mirati Therapeutics), sotorasib (LUMAKRAS® y LUMYKRAS®, Amgen), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. Otros ejemplos de inhibidores de KRAS G12C para usar en los métodos y usos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, JDQ-443 (Novartis AG), D-1553 (Inventisbio Shanghai), GF-105 (GenFleet Therapeutics), GH-35 (Suzhou GenHouse Bio Co.), JAB-21822 (Jacobio Pharmaceuticals), JMKX-001899 (Shanghi Jiyu Pharmaceuticals), TAS-119 (Taiho Pharmaceuticals), XNW-14010 (Suzhou Sinovent Pharmaceuticals), YL-15293 (Shanghai Yingli Pharmaceuticals), ZG-19018 (Suzhou Zelgen Biopharma), BEBT-607 (Guangzhou Bibet Pharmaceuticals), BI-1701963 (Forma Therapeutics Holdings), BI-1823911 (Boehringer Ingelheim GmbH), BPI-421286 (Betta Pharmaceuticals), D3S-001 (D3 Bio), ERAS-3490 (Regents of the University of California), GEC-255 (GenEros BioPharma LTD) y JS116 (Shanghai Junshi Biosciences). Otros ejemplos de inhibidores de KRAS G12C en los métodos y usos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, los descritos en la publicación de patente internacional WO 2021/120890, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad.

[0237] En algunas modalidades, el uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de pan-RAF. Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de Pan-RAF" se refiere a cualquier inhibidor o bloqueador o antagonista que se une a todos los miembros conocidos de la familia Raf de proteína cinasa de serina/treonina, incluidas las proteínas cinasas A-Raf, B-Raf y C-Raf, con posible actividad antineoplásica. En determinadas modalidades, un inhibidor de Pan-RAF se selecciona de tovorafenib (TAK580, Day One Biopharmaceuticals), TAK-632 (Takeda Pharmaceuticals), lifirafenib (BGB-283, BeiGene), exarafenib (Kinnate Biopharma), naporafenib (LXH-254, Erasca), o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En determinadas modalidades, un inhibidor de Pan-RAF se selecciona de tovorafenib TAK-632, lifirafenib, exarafenib, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. Otros ejemplos de inhibidores de Pan-RAF útiles con las composiciones, métodos y usos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, los descritos en las publicaciones de patentes internacionales WO2015/075483, WO2015/075483 y WO2014/151616 cuyos contenidos se incorporan en el presente documento mediante referencia en sus totalidades.

[0238] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de poli ADP ribosa polimerasa (PARP). En algunas modalidades, un inhibidor de PARP se selecciona de olaparib (LYNPARZA®, AstraZeneca); rucaparib (RUBRACA®, Clovis Oncology); niraparib (ZEJULA®, Tesaro); talazoparib (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); veliparib (ABT-888, AbbVie); y BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[0239] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC). En algunas modalidades, un inhibidor de HDAC se selecciona de vorinostat (ZOLINZA®, Merck); romidepsin (ISTODAX®, Celgene); panobinostat (FARYDAK®, Novartis); belinostat (BELEODAQ®, Spectrum Pharmaceuticals); entinostat (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); y chidamide (EPIDAZA®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

[0240] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de CDK, tal como un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas modalidades, un inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib (IBRANCE®, Pfizer); ribociclib (KISQALI®, Novartis); abemaciclib (Ly2835219, Eli Lilly); y trilaciclib (G1T28, G1 Therapeutics).

[0241] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K). En algunas modalidades, un inhibidor de PI3K se selecciona de idelalisib (ZYDELIG®, Gilead), alpelisib (BYL719, Novartis), taselisib (GDC-0032, Genentech/Roche); pictilisib (GDC-0941, Genentech/Roche); copanlisib (BAY806946, Bayer); duvelisib (anteriormente IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piquar Therapeutics, Suiza); y TGR1202 (anteriormente RP5230, TG Therapeutics). En algunas modalidades, un inhibidor de PI3K se selecciona de inavolisib (GDC-077, Genentech), idelalisib (ZYDELIG®, Gilead), alpelisib (BYL719, Novartis), taselisib (GDC-0032, Genentech/Roche); pictilisib (GDC-0941, Genentech/Roche); copanlisib (BAY806946, Bayer); duvelisib (anteriormente IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piquar Therapeutics, Suiza); y TGR1202 (anteriormente RP5230, TG Therapeutics).

[0242] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un agente terapéutico a base de platino, también denominados derivados del platino. Los derivados del platino provocan el entrecruzamiento del ADN, de modo que inhiben la reparación del ADN y/o la síntesis del ADN, principalmente en células que se reproducen rápidamente, tal como las células cancerosas.

[0243] En algunas modalidades, el terapéutico a base de platino se selecciona de cisplatino

(PLATINOL®, Bristol-Myers Squibb); carboplatino (PARAPLATIN®, Bristol-Myers Squibb; también, Teva; Pfizer); oxaliplatino (ELOXITIN® Sanofi-Aventis); nedaplatino (AQUPLA®, Shionogi), picoplatino (Poniard Pharmaceuticals); y satraplatino (JM-216, Agennix).

[0244] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un compuesto de taxano, que provoca la alteración de los microtúbulos, que son esenciales para la división celular. En algunas modalidades, un compuesto de taxano se selecciona de paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis; DOCEFREZ®, Sun Pharmaceutical), albumin-bound paclitaxel (ABRAXANE®; Abraxis/Celgene), cabazitaxel (JEVTANA®, Sanofi-Aventis) y SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[0245] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de nucleósidos, o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis normal de ADN, la síntesis de proteínas, la replicación celular, o que de otro modo inhibirá las células que proliferan rápidamente.

[0246] En algunas modalidades, un inhibidor de nucleósidos se selecciona de trabectedina (agente alquilante de guanidina, YONDELIS®, Janssen Oncology), mecloretamina (agente alquilante, VALCHLOR®, Aktelion Pharmaceuticals); vincristina (ONCOVIN®, Eli Lilly; VINCASAR®, Teva Pharmaceuticals; MARQIBO®, Talon Therapeutics); temozolomida (profármaco del agente alquilante 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC) TEMODAR®, Merck); inyección de citarabina (ara-C, análogo de citidina antimetabólico, Pfizer); lomustina (agente alquilante, CEENU®, Bristol-Myers Squibb; GLEOSTINE®, NextSource Biotechnology); azacitidina (análogo nucleósido de pirimidina de citidina, VIDAZA®, Celgene); mepesuccinato de omacetaxina (éster de cefalotaxina) (inhibidor de la síntesis de proteínas, SYNRIPO®, Teva Pharmaceuticals); asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (enzima para la reducción de asparagina, ELSPAR®, Lundbeck; ERWINAZE®, EUSA Pharma); mesilato de eribulina (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, HALAVEN®, Eisai); cabazitaxel (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, JEV-TANA®, Sanofi-Aventis); capacetina (inhibidor de timidilato sintasa, XELODA®, Genentech); bendamustina (derivado de mecloretamina bifuncional, que se cree que forma entrecruzamientos de ADN entre cadenas, TREANDA®, Cephalon/Teva); ixabepilona (análogo semisintético de epotilona B, inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, IXEMPRA®, Bristol-Myers Squibb); nelarabina (profármaco del análogo

de desoxiguanosina, inhibidor metabólico de nucleósidos, ARRANON®, Novartis); clorafabina (profármaco del inhibidor de la ribonucleótido reductasa, inhibidor competitivo de la desoxicitidina, CLOLAR®, Sanofi-Aventis); y trifluridina y tipiracilo (análogo de nucleósidos a base de timidina e inhibidor de la timidina fosforilasa, LONSURF®, Taiho Oncology).

[0247] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos son un inhibidor de cinasa o un antagonista de VEGF-R. Los inhibidores de VEGF aprobados y los inhibidores de cinasa útiles en la presente descripción incluyen: bevacizumab (AVASTIN®, Genentech/Roche), un anticuerpo monoclonal anti-VEGF; ramucirumab (CYRAMZA®, Eli Lilly), un anticuerpo anti-VEGFR-2 y ziv-aflibercept, también conocido como VEGF Trap (ZALTRAP®, Regeneron/Sanofi). Los inhibidores de VEGFR, tales como regorafenib (STIVARGA®, Bayer); vandetanib (CAPRELSA®, AstraZeneca); axitinib (INLYTA®, Pfizer); y lenvatinib (LENVIMA®, Eisai); los inhibidores de Raf, tales como sorafenib (NEXAVAR®, Bayer AG y Onyx); dabrafenib (TAFINLAR®, Novartis); y vemurafenib (ZELBORAF®, Genentech/Roche); los inhibidores de MEK, tales como cobimetanib (COTELLIC®, Exelexis/Genentech/Roche); trametinib (MEKINIST®, Novartis); los inhibidores de tirosina cinasa Bcr-Abl, tales como imatinib (GLEEVEC®, Novartis); nilotinib (TASIGNA®, Novartis); dasatinib (SPRYCEL®, BristolMyersSquibb); bosutinib (BOSULIF®, Pfizer); y ponatinib (INCLUSIG®, Ariad Pharmaceuticals); los inhibidores de Her2 y EGFR, tales como gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca); erlotinib (TARCEEVA®, Genentech/Roche/Astellas); lapatinib (TYKERB®, Novartis); afatinib (GILOTRIF®, Boehringer Ingelheim); osimertinib (que se dirige a EGFR activado, TAGRISSO®, AstraZeneca); y brigatinib (ALUNBRIG®, Ariad Pharmaceuticals); los inhibidores de c-Met y VEGFR2, tales como cabozantinib (COMETRIQ®, Exelexis); e inhibidores multikinasa, tales como sunitinib (SUTENT®, Pfizer); pazopanib (VOTRIENT®, Novartis); los inhibidores de ALK, tales como crizotinib (XALKORI®, Pfizer); ceritinib (ZYKADIA®, Novartis); y alectinib (ALECENZA®, Genentech/Roche); los inhibidores de tirosina cinasa de Bruton, tales como ibrutinib (IMBRUVICA®, Pharmacyclics/Janssen); y los inhibidores del receptor de Flt3, tales como midostaurin (RYDAPT®, Novartis).

[0248] Otros inhibidores de cinasa y antagonistas de VEGF-R que están en desarrollo y pueden usarse en la presente descripción incluyen tivozanib (Aveo Pharmaceuticals); vatalanib (Bayer/Novartis); lucitanib (Clovis Oncología); dovitinib (TKI258, Novartis);

Chiauanib (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Céfalo); linifanib (Laboratorios Abbott); neratinib (HKI-272, Puma Biotechnology); radotinib (SUPECT®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, Corea del Sur); ruxolitinib (JAKAFI®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547.632 (Pfizer); foretinib (Exelixis, GlaxoSmithKline); quizartinib (Daiichi Sankyo) y motesanib (Amgen/Takeda).

[0249] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de EGFR. Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de EGFR" se refiere a cualquier inhibidor o bloqueador o antagonista que se une y/o inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR se selecciona de los descritos en Ayati et al., "A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy," Bioorganic Chemistry 2020, 99: 103811, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR se selecciona de cetuximab, necitumumab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es cetuximab. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es necitumumab. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es panitumumab. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es zalutumumab. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es nimotuzumab. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es matuzumab.

[0250] En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR se selecciona de osimertinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, neratinib, vandetanib, afatinib, brigatinib, dacomitinib e icotinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es osimertinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es gefitinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es erlotinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es lapatinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es neratinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es vandetanib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es afatinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es brigatinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es dacomitinib. En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es icotinib.

[0251] En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es un "inhibidor de tirosina cinasa de EGFR de primera generación" ("TKI de primera generación"). Un TKI de primera generación se refiere a los inhibidores reversibles de EGFR, tales como gefitinib y erlotinib, que son eficaces en el tratamiento de primera línea de, por ejemplo, NSCLC que alberga mutaciones

activadoras de EGFR, tales como eliminaciones en el exón 19 y la mutación L858R en el exón 21.

[0252] En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es un "inhibidor de tirosina cinasa de EGFR de segunda generación" ("TKI de segunda generación"). Un TKI de segunda generación se refiere a los inhibidores irreversibles de EGFR, tales como afatinib y dacomitib, que son eficaces en el tratamiento de primera línea de NSCLC que alberga mutaciones activadoras de EGFR, tales como eliminaciones en el exón 19 y la mutación L858R en el exón 21.

[0253] En algunas modalidades, un inhibidor de EGFR es un "inhibidor de tirosina cinasa de EGFR de tercera generación" ("TKI de tercera generación"). Un TKI de tercera generación se refiere a los inhibidores covalentes irreversibles de EGFR, tales como osimertinib y lazertinib, que son selectivos para las mutaciones activadoras de EGFR, tales como eliminaciones en el exón 19 y el exón 21 L858R, solos o en combinación con la mutación T790M, y tienen una actividad inhibidora más baja contra el EGFR natural.

[0254] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de mTOR, que inhibe la proliferación celular, la angiogénesis y la captación de glucosa. En algunas modalidades, un inhibidor de mTOR es everolimus (AFINITOR®, Novartis); temsirolimus (TORISEL®, Pfizer); y sirolimus (RAPAMUNE®, Pfizer).

[0255] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de SOS1 (son of sevenless 1). En algunas modalidades, un inhibidor de SOS1 se selecciona de BI-3406, BAY-293, MRTX0902 y BI-1701963. Otros inhibidores de SOS1 ilustrativos para usar con las composiciones, métodos y usos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, los inhibidores de SOS1 descritos en las publicaciones de patente WO2020180768A1, WO2021130731A1, WO2022271679A1, WO2022266248A1, WO2022058344A1 y WO2019122129A1, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento mediante referencia en sus totalidades.

[0256] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de SHP2 (proteína tirosina fosfatasa que contiene el dominio de homología 2 de Src). En algunas modalidades, un inhibidor de SHP2 se selecciona de RMC-4550, RMC-4630, BBP-398, SHP836, SHP099, SHP394, BPI-442096 y ETS-001. Otros inhibidores de SHP2 ilustrativos para usar con las composiciones, métodos y usos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, los inhibidores de SHP2 descritos en las publicaciones de

patente WO2017211303A1, WO2017216706A1, WO2018013597A1, WO2018057884A1, WO2018172984A1, WO2018081091A1, WO2018136265A1, WO2018136264A1, WO2019051084A1, WO2019067843A1, WO2019075265A1, WO2019118909A1, WO2019165073A1, WO2019183367A1, WO2019183364A1, WO2019233810A1, 5 WO2020022323A1, WO2020061103A1, WO2020063760A1, WO2020108590A1, WO2020081848A1, WO2020156242A1, WO2020156243A1, WO2021033153A1, WO2021061515A1, WO2021074227A1, WO2021110796A1, WO2021143680A1, WO2021143823A1, WO2021218752A1, WO2021218755A1, WO2021249449A1, WO2022017444A1, WO2022033430A1, WO2022089389A1, WO2022089406A1, 10 WO2022161222A1, WO2023280283A1 y WO2023282702A1, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento mediante referencia en sus totalidades.

[0257] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de proteasomas. Los inhibidores de proteasomas aprobados útiles en la presente descripción incluyen bortezomib (VELCADE®, Takeda); carfilzomib (KYPROLIS®, Amgen); 15 e ixazomib (NINLARO®, Takeda).

[0258] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un antagonista del factor de crecimiento, tal como un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o su receptor (EGFR). Los antagonistas de PDGF aprobados que pueden usarse en la presente 20 descripción incluyen olaratumab (LARTRUVO®, Eli Lilly). Los antagonistas de EGFR aprobados que pueden usarse en la presente descripción incluyen cetuximab (ERBITUX®, Eli Lilly); necitumumab (PORTRAZZA®, Eli Lilly), panitumumab (VECTIBIX®, Amgen); y osimertinib (que se dirige a EGFR activado, TAGRISSO®, AstraZeneca).

[0259] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor 25 de aromatasas. En algunas modalidades, un inhibidor de aromatasas se selecciona de exemestano (AROMASIN®, Pfizer); anastazol (ARIMIDEX®, AstraZeneca) y letrozol (FEMARA®, Novartis).

[0260] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un antagonista de la vía de hedgehog. Los inhibidores de la vía hedgehog aprobados que se 30 pueden usar en la presente descripción incluyen sonidegib (ODOMZO®, Sun Pharmaceuticals); y vismodegib (ERIVEDGE®, Genentech), ambos para el tratamiento del carcinoma de células basales.

[0261] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de ácido fólico. Los inhibidores de ácido fólico aprobados útiles en la presente descripción incluyen pemetrexed (ALIMTA®, Eli Lilly).

5 [0262] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor del receptor 4 de quimiocinas CC (CCR4). Los inhibidores de CCR4 en estudio que pueden ser útiles en la presente descripción incluyen mogamulizumab (POTELIGEO®, Kyowa Hakko Kirin, Japón).

10 [0263] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa (IDH). Los inhibidores de IDH en estudio que pueden usarse en la presente descripción incluyen AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

15 [0264] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de arginasa. Los inhibidores de arginasa en estudio que pueden usarse en la presente descripción incluyen AEB1102 (arginasa recombinante pegilada, Aeglea Biotherapeutics), que se está estudiando en ensayos clínicos de fase 1 para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (NCT02732184) y tumores sólidos (NCT02561234); y CB-1158 (Calithera Biosciences).

20 [0265] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de glutaminasa. Los inhibidores de glutaminasa en estudio que pueden usarse en la presente descripción incluyen CB-839 (Calithera Biosciences).

25 [0266] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un anticuerpo que se une a antígenos tumorales, es decir, proteínas expresadas en la superficie celular de las células tumorales. Los anticuerpos aprobados que se unen a antígenos tumorales que pueden usarse en la presente descripción incluyen rituximab (RITUXAN®, Genentech/BiogenIdec); ofatumumab (anti-CD20, ARZERRA®, GlaxoSmithKline); obinutuzumab (anti-CD20, GAZYVA®, Genentech), ibritumomab (anti-CD20 e Yttrium-90, ZEVALIN®, Spectrum Pharmaceuticals); daratumumab (anti-CD38, DARZALEX®, Janssen Biotech), dinutuximab (anti-glycolipid GD2, UNITUXIN®, United
30 Therapeutics); trastuzumab (anti-HER2, HERCEPTIN®, Genentech); ado-trastuzumab emtansine (anti-HER2, fusionado con emtansine, KADCYLA®, Genentech); y pertuzumab (anti-HER2, PERJETA®, Genentech); y brentuximab vedotin (conjugado anti-CD30-

fármaco, ADCETRIS®, Seattle Genetics).

[0267] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de topoisomerasa. Los inhibidores de topoisomerasa aprobados útiles en la presente descripción incluyen irinotecán (ONIVYDE®, Merrimack Pharmaceuticals); topotecán (HYCAMTIN®, GlaxoSmithKline). Los inhibidores de topoisomerasa en estudio que pueden usarse en la presente descripción incluyen pixantrona (PIXUVRI®, CTI Biopharma).

[0268] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de proteínas antiapoptóticas, tal como BCL-2. Los antiapoptóticos aprobados que pueden usarse en la presente descripción incluyen venetoclax (VENCLEXTA®, AbbVie/Genentech); y blinatumomab (BLINCYTO®, Amgen). Otros agentes terapéuticos dirigidos a proteínas apoptóticas que se han sometido a pruebas clínicas y que pueden usarse en la presente descripción incluyen navitoclax (ABT-263, Abbott), un inhibidor de BCL-2 (NCT02079740).

[0269] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor del receptor de andrógenos. Los inhibidores del receptor de andrógenos aprobados útiles en la presente descripción incluyen enzalutamida (XTANDI®, Astellas/Medivation); los inhibidores de la síntesis de andrógenos aprobados incluyen abiraterona (ZYTIGA®, Centocor/Ortho); antagonista aprobado del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (degarelix, FIRMAGON®, Ferring Pharmaceuticals).

[0270] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), que interfiere con la síntesis o actividad de los estrógenos. Los SERM aprobados útiles en la presente descripción incluyen raloxifeno (EVISTA®, Eli Lilly).

[0271] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la reabsorción ósea. Un terapéutico aprobado que inhibe la reabsorción ósea es Denosumab (XGEVA®, Amgen), un anticuerpo que se une a RANKL, evita que se una a su receptor RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos, sus precursores y las células gigantes similares a los osteoclastos, que media la patología ósea en tumores sólidos con metástasis óseas. Otros terapéuticos aprobados que inhiben la reabsorción ósea incluyen bisfosfonatos, tales como el ácido zoledrónico (ZOMETA®, Novartis).

[0272] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la interacción entre las dos proteínas primarias supresoras de p53, MDMX y MDM2. Los inhibidores de las proteínas de supresión de p53 en estudio y que se pueden usar en la

presente descripción incluyen ALRN-6924 (Aileron), un péptido grapado que se une de forma equipotente e interrumpe la interacción de MDMX y MDM2 con p53. Actualmente, ALRN-6924 se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de AML, síndrome mielodisplásico avanzado (MDS) y linfoma de linfocitos T periférico (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613).

[0273] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un inhibidor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta o TGF- β). Los inhibidores de las proteínas TGF-beta en estudio y que se pueden usar en la presente descripción incluyen NIS793 (Novartis), un anticuerpo anti-TGF-beta que se está probando en la clínica para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de mama, pulmón, hepatocelular, colorrectal, páncreas, próstata y renal (NCT 02947165). En algunas modalidades, el inhibidor de las proteínas TGF-beta es fresolimumab (GC1008; Sanofi-Genzyme), que se está estudiando para el melanoma (NCT00923169); carcinoma de células renales (NCT00356460); y cáncer broncopulmonar no microcítico (NCT02581787). Además, en algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una trampa de TGF-beta, tal como se describe en Connolly et al. (2012) *Int'l J. Biological Sciences* 8:964-978. Un compuesto terapéutico actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos es M7824 (Merck KgaA - anteriormente MSB0011459X), que es un compuesto trampa anti-PD-L1/TGF- β biespecífico (NCT02699515); y (NCT02517398). M7824 se compone de un anticuerpo IgG1 completamente humano contra PD-L1 fusionado con el dominio extracelular del receptor II de TGF-beta humano, que funciona como una "trampa" de TGF- β .

[0274] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos se seleccionan de glembatumumab vedotin-monometil auristatina E (MMAE) (Celldex), un anticuerpo antiglucoproteína NMB (gpNMB) (CR011) unido al MMAE citotóxico. gpNMB es una proteína sobreexpresada por múltiples tipos de tumores asociados con la capacidad de metástasis de las células cancerosas.

[0275] En algunas modalidades, uno o más de los otros agentes terapéuticos es un compuesto antiproliferativo. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, entre otros, inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación

celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos derivados de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen la actividad de una proteína o lípido cinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una

5 proteína o fosfatasa lipídica; agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores de proteasomas; compuestos usados en el tratamiento de neoplasias malignas

10 hematológicas; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conform Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de la proteína del huso de la cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de

15 GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZd₆244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

[0276] El término "inhibidor de aromatasas", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, por ejemplo, la conversión

20 de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, entre otros esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se comercializa con el nombre comercial AROMASIN™. El

25 formestano se comercializa con el nombre comercial LENTARON™. El fadrozol se comercializa con el nombre comercial AFEMA™. El anastrozol se comercializa con el nombre comercial ARIMIDEX™. El letrozol se comercializa con los nombres comerciales FEMARA™ o FEMAR™. La aminoglutetimida se comercializa con el nombre comercial ORIMETEN™. Una combinación de la descripción que comprende un agente

30 quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores hormonales positivos, tales como tumores de mama.

[0277] El término "antiestrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un

compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, entre otros, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se comercializa con el nombre comercial NOLVADEX™. El clorhidrato de raloxifeno se comercializa con el nombre comercial EVISTA™. El fulvestrant se puede administrar con el nombre comercial FASLODEX™. El fulvestrant se puede administrar con el nombre comercial FASLODEX™. Una combinación de la descripción que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores de estrógeno positivos, tales como tumores de mama.

[0278] El término "antiandrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, entre otros, bicalutamida (CASODEX™). El término "agonista de gonadorelina", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se puede administrar con el nombre comercial ZOLADEX™.

[0279] El término "inhibidor de la topoisomerasa I", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptoteciano y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148. El irinotecán se puede administrar, *por ejemplo*, en la forma en que se comercializa, *por ejemplo*, con el nombre comercial CAMPTOSAR™. El topotecán se comercializa con el nombre comercial HYCAMPTIN™.

[0280] El término "inhibidor de la topoisomerasa II", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, las antraciclinas, tales como doxorubicina (incluida la formulación liposómica, tal como CAELYX™), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa con el nombre comercial ETOPOPHOS™. El tenipósido se comercializa con el nombre comercial VM 26-Bristol. La doxorubicina se comercializa con el nombre comercial ACRIBLASTIN™ o ADRIAMYCIN™. La epirubicina se comercializa con el nombre comercial FARMORUBICIN™. La idarubicina se comercializa con el nombre comercial ZAVEDOS™. La mitoxantrona se comercializa con el nombre comercial NOVANTRON™.

[0281] El término "agente activo de microtúbulos" se refiere a compuestos estabilizadores de microtúbulos, desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de

microtubinas que incluyen, entre otros, taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermólidos; cochicina y epotilonas y derivados de estos. El paclitaxel se comercializa con el nombre comercial TAXOL™. El docetaxel se comercializa con el nombre comercial TAXOTERE™. El sulfato de vinblastina se comercializa con el nombre comercial VINBLASTIN R.P™. El sulfato de vincristina se comercializa con el nombre comercial FARMISTIN™.

[0282] El término "agente alquilante", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se comercializa con el nombre comercial CYCLOSTIN™. La ifosfamida se comercializa con el nombre comercial HOLOXAN™.

[0283] El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se relaciona con compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, entre otros, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA).

[0284] El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, entre otros, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos que desmetilan el ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se comercializa con el nombre comercial XELODA™. La gemcitabina se comercializa con el nombre comercial GEMZAR™.

[0285] El término "compuesto derivado de platino", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, carboplatino, derivado de cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, *por ejemplo*, en la forma en que se comercializa, *por ejemplo*, con el nombre comercial CARBOPLAT™. El oxaliplatino se puede administrar, *por ejemplo*, en la forma en que se comercializa, *por ejemplo*, con el nombre comercial ELOXATIN™.

[0286] El término "compuestos que se dirigen/disminuyen la actividad de una proteína o lípido cinasa; o una actividad de proteína o lípido fosfatasa; u otros compuestos antiangiogénicos", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina cinasa o inhibidores de lípido cinasa, tales como a) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente

compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-
 amina, tales como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen,
 disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos
 (FGFR); c) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del
 5 factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tales como compuestos que se dirigen,
 disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la
 actividad de cinasas del receptor IGF-I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular
 del receptor IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen, disminuyen
 o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasas del receptor Trk, o inhibidores de la
 10 efrina B4; e) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de
 tirosina cinasa del receptor Axl; f) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la
 actividad de tirosina cinasa del receptor Ret; g) compuestos que se dirigen, disminuyen o
 inhiben la actividad de tirosina cinasa del receptor Kit/SCFR, tal como imatinib; h)
 compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de las tirosina cinasas del
 15 receptor C-kit, que son parte de la familia PDGFR, tales como compuestos que se dirigen,
 disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasas del receptor c-Kit,
 especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, tal como imatinib; i) compuestos
 que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus
 productos de fusión génica (*por ejemplo*, cinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como
 20 compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia
 c-Abl y sus productos de fusión génica, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina,
 tal como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de
 ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben
 la actividad de miembros de la familia de la proteína cinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina
 25 cinasas, miembros de la familia de MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt,
 Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK y TEC, y/o miembros de la familia de cinasas
 dependientes de ciclina (CDK) que incluyen derivados de estaurosporina, tales como
 midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-
 9006, Bryostatin 1, Perifosine; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521;
 30 LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor
 de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben
 la actividad de los inhibidores de la proteína-tirosina cinasa, tales como compuestos que se

dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína-tirosina cinasa que incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC™) o tirfostina, tal como Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de Tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina éster de adamantilo de ácido (4-[[[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino]-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de tirosina cinasas receptoras (EGFR₁ ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de tirosina cinasa receptora de EGF, tal como el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (HERCEPTIN™), cetuximab (ERBITUX™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidina; m) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen el dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF, n) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad cinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), incluidos, entre otros, PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad cinasa de la cinasa PI3 (PI3K), incluidos, entre otros, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib; y q) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de la proteína hedgehog (Hh) o las vías del receptor suavizado (SMO), incluidos, entre otros, ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib e IPI-926 (saridegib).

[0287] El término "inhibidor de PI3K", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas de la familia de las fosfatidilinositol-3-cinasas, incluidas, entre otras, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ ,

p150, p101 y p87. Los ejemplos de inhibidores de PI3K útiles en la presente descripción incluyen, entre otros, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib.

[0288] El término "inhibidor de Bcl-2", como se usa en el presente documento, incluye, entre

5 otros, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la proteína de linfoma de células B 2 (Bcl-2), incluidos, entre otros, ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogossipol, inhibidores de pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y análogos de este), inhibidores duales de Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos de estos; véase WO2008118802), navitoclax (y análogos de este, véase
10 US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), obatoclax (y análogos de este, véase WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. de Michigan) y venetoclax. En algunas modalidades, el inhibidor de Bcl-2 es un terapéutico de molécula pequeña. En algunas modalidades, el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.
15 [0289] El término "inhibidor de BTK", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de Bruton (BTK), incluidos, entre otros, AVL-292 e ibrutinib.

[0290] El término "inhibidor de SYK", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina cinasa del bazo (SYK), incluidos, entre otros, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 y fostamatinib.

20 [0291] En los documentos WO2008039218 y WO2011090760, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento mediante referencia en sus totalidades, se pueden encontrar ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de BTK y afecciones que se pueden tratar con dichos compuestos en combinación con los compuestos de la presente descripción.

25 [0292] En los documentos WO2003063794, WO2005007623 y WO2006078846, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento mediante referencia en sus totalidades, se pueden encontrar ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de SYK y afecciones que se pueden tratar con dichos compuestos en combinación con los compuestos de la presente descripción.

30 [0293] En los documentos WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 y WO2007044729, cuyos contenidos se incorporan en el presente

documento mediante referencia en sus totalidades, se pueden encontrar ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de PI3K y afecciones que se pueden tratar con dichos compuestos en combinación con los compuestos de la presente descripción.

[0294] En los documentos WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 y WO2007070514, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento mediante referencia en sus totalidades, se pueden encontrar ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de JAK y afecciones que se pueden tratar con dichos compuestos en combinación con los compuestos de la presente descripción.

[0295] Los compuestos antiangiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, *por ejemplo*, no relacionado con la inhibición de proteínas o lípido cinasas, *por ejemplo*, talidomida (THALOMID™) y TNP-470.

[0296] Los ejemplos de inhibidores de proteasomas útiles para usar en combinación con los compuestos de la descripción incluyen, entre otros, bortezomib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770 y MLN9708.

[0297] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, *por ejemplo*, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado de este.

[0298] Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, entre otros, ácido retinoico, α , γ o δ -tocoferol o α , γ o δ -tocotrienol.

[0299] El término inhibidor de la ciclooxigenasa, como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, inhibidores de la Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX™), rofecoxib (VIOXX™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

[0300] El término "bifosfonatos", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridrónico se comercializa con el nombre comercial DIDRONEL™. El ácido clodrónico se comercializa con el nombre comercial BONEFOS™. El ácido tiludrónico se comercializa con el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidrónico se comercializa con el nombre comercial AREDIA™. El ácido alendrónico se comercializa con el nombre comercial FOSAMAX™. El ácido ibandrónico se comercializa con el nombre

comercial BONDRANAT™. El ácido risedrónico se comercializa con el nombre comercial ACTONEL™. El ácido zoledrónico se comercializa con el nombre comercial ZOMETA™. El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa, tal como sirolimus (RAPAMUNE®), everolimus (CERTICAN™), CCI-779 y ABT578.

[0301] El término "inhibidor de heparanasa", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, entre otros, PI-88. El término "modificador de la respuesta biológica", como se usa en el presente documento, se refiere a una lincocina o interferones.

[0302] El término "inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras", tal como H-Ras, K-Ras o N-Ras, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un "inhibidor de farnesil transferasa", tal como L-744832, DK8G557 o R115777 (ZARNESTRA™). El término "inhibidor de telomerasas", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, tal como la telomestatina.

[0303] El término "inhibidor de la metionina aminopeptidasa", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa incluyen, entre otros, bengamida o un derivado de esta.

[0304] El término "inhibidor de proteasomas", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, entre otros, Bortezomib (VELCADE™) y MLN 341.

[0305] El término "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o (inhibidor de "MMP"), como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, *por ejemplo*, inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastato y su análogo biodisponible por vía oral marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

[0306] El término "compuestos usados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, inhibidores de la tirosina cinasa de tipo FMS, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina cinasa de tipo FMS (Flt- 3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la cinasa del linfoma anaplásico.

[0307] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina cinasa de tipo FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de cinasas de receptores Flt-3R, tales como PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

[0308] El término "inhibidores de HSP90", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; que degradan, se dirigen, disminuyen o inhiben las proteínas cliente HSP90 a través de la vía del proteosoma de ubiquitina. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores de radicol y HDAC.

[0309] El término "anticuerpos antiproliferativos", como se usa en el presente documento, incluye, entre otros, trastuzumab (HERCEPTIN™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (AVASTIN™), rituximab (RITUXAN®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada.

[0310] Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la descripción actual pueden usarse en combinación con terapias estándar de leucemia, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la descripción actual se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de la farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la AML, tales como daunorrubicina, adriamicina, ara-c, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino y PKC412.

[0311] Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de

pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxiribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histonas desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricotatina A y compuestos descritos en la patente estadounidense 6.552.065, incluidos, entre otros, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, especialmente la sal de lactato. Los antagonistas de los receptores de somatostatina, como se usan en el presente documento, se refieren a compuestos que se dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, tal como octreótido y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques tales como la radiación ionizante. El término "radiación ionizante" mencionado anteriormente y en lo sucesivo significa radiación ionizante que se produce como rayos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta) electromagnéticos. La radiación ionizante se proporciona en la radioterapia, entre otras cosas, y es conocida en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Ed., 4^{ta} edición, vol. 1, págs. 248-275 (1993).

[0312] También se incluyen aglutinantes de EDG e inhibidores de la ribonucleótido reductasa. El término "aglutinantes de EDG", como se usa en el presente documento, se refiere a una clase de inmunodepresores que modulan la recirculación de linfocitos, tal como FTY720. El término "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, entre otros, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente derivados de hidroxiaurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona.

[0313] También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF, tales como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de este, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-

piridilmetil)ftalazina; ANGIOSTATIN™; ENDOSTATIN™; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD₆474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos antirreceptor de VEGF, tales como rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF, tal como Macugon; Inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (AVASTIN™).

[0314] La terapia fotodinámica, como se usa en el presente documento, se refiere a la terapia que usa determinadas sustancias químicas conocidas como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como VISUDYNE™ y porfímero sódico.

[0315] Los esteroides angiostáticos como se usan en el presente documento se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, *por ejemplo*, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

[0316] Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como fluocinolona y dexametasona.

[0317] Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, entre otros, alcaloides de plantas, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNpi; o compuestos misceláneos o compuestos con otro mecanismo de acción o con un mecanismo de acción desconocido.

[0318] La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, *por ejemplo*, Patents International (*por ejemplo*, IMS World Publications).

f. Agentes ilustrativos de inmunoncología

[0319] En algunas modalidades, uno o más agentes de los otros agentes terapéuticos es un agente de inmunoncología. Como se usa en el presente documento, el término "un agente de inmunoncología" se refiere a un agente que es eficaz para potenciar, estimular y/o regular por aumento las respuestas inmunitarias en un sujeto. En algunas modalidades, la administración de un agente de inmunoncología con un compuesto de la descripción tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de un cáncer.

[0320] Un agente de inmunoncología puede ser, por ejemplo, un fármaco de molécula

pequeña, un anticuerpo o una molécula pequeña o biológica. Los ejemplos de agentes de inmunoncología biológicos incluyen, entre otros, vacunas, anticuerpos y citocinas contra el cáncer. En algunas modalidades, un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, un anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

5 [0321] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es (i) un agonista de un receptor estimulador (incluido un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (incluido una coinhibidora) en linfocitos T, ambos de los cuales resultan en la amplificación de las respuestas de linfocitos T específicas de antígeno.

[0322] Algunas de las moléculas estimuladoras e inhibidoras son miembros de la
10 superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia de moléculas TNF que se unen a miembros
15 afines de la familia de receptores TNF, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, linfotóxina α /TNF β , TNFR2, TNF α ,
20 LT β R, linfotóxina α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[0323] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es una citocina que inhibe la activación de linfocitos T (*por ejemplo*, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF y otras citocinas inmunodepresoras) o una citocina que estimula la activación de linfocitos T, para estimular una respuesta inmunitaria.

25 [0324] En algunas modalidades, una combinación de un compuesto de la descripción y un agente de inmunoncología puede estimular las respuestas de linfocitos T. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es: (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de linfocitos T (*por ejemplo*., inhibidores de puntos de control inmunitarios), tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA,
30 CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4 ; o (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de linfocitos T, tales como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR,

GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

[0325] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de los receptores inhibidores de células NK o un agonista de la activación de los receptores de células NK. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de KIR, tal como lirilumab.

[0326] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agente que inhibe o reduce macrófagos o monocitos, incluidos, entre otros, antagonistas de CSF-1R, tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R que incluyen RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[0327] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología se selecciona de agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes de bloqueo que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de linfocitos T antitumorales, agentes que combaten distintas vías inmunodepresoras dentro del microambiente tumoral (*por ejemplo*, bloquean la participación del receptor inhibidores (*por ejemplo*, interacciones PD-L1/PD-1), reducen o inhiben los Treg (*por ejemplo*, usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (*por ejemplo*, daclizumab) o mediante reducción de microesferas anti-CD25 *ex vivo*), inhiben enzimas metabólicas, tales como IDO, o revierten/previenen la energía o el agotamiento de linfocitos T) y agentes que desencadenan la activación y/o inflamación inmunitaria innata en sitios tumorales.

[0328] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de CTLA-4. En algunas modalidades, un antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo antagonista de CTLA-4. En algunas modalidades, un anticuerpo antagonista de CTLA-4 es YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

[0329] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de PD-1. En algunas modalidades, un antagonista de PD-1 se administra por infusión. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que se une específicamente a un receptor de Muerte Programada-1 (PD-1) e inhibe la actividad de PD-1. En algunas modalidades, un antagonista de PD-1 es un anticuerpo antagonista de PD-1. En algunas modalidades, un anticuerpo antagonista de PD-1 es OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514;

WO2012/145493). En algunas modalidades, un agente de inmunoncología puede ser pidilizumab (CT-011). En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es una proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado con la porción Fc de IgG1, denominada AMP-224.

- 5 [0330] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de PD-L1. En algunas modalidades, un antagonista de PD-L1 es un anticuerpo antagonista de PD-L1. En algunas modalidades, un anticuerpo PD-L1 es MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) y MSB0010718C (WO2013/79174).
- 10 [0331] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de LAG-3. En algunas modalidades, un antagonista de LAG-3 es un anticuerpo antagonista de LAG-3. En algunas modalidades, un anticuerpo LAG3 es BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).
[0332] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agonista de CD137 (4-15 1BB). En algunas modalidades, un agonista de CD137 (4-1BB) es un anticuerpo agonista de CD137. En algunas modalidades, un anticuerpo CD137 es urelumab o PF-05082566 (WO12/32433).
[0333] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agonista de GITR. En algunas modalidades, un agonista de GITR es un anticuerpo agonista de GITR. En algunas 20 modalidades, un anticuerpo GITR es BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) o MK-4166 (WO11/028683).
[0334] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de indoleamina (2,3)-dioxigenasa (IDO). En algunas modalidades, un antagonista de IDO se selecciona de epacadostat (INCB024360, Incyte); indoximod (NLG-8189, NewLink Genetics 25 Corporation); capmanitib (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); una enzima que descompone la quinurenina (Kynase, Ikena Oncology, anteriormente conocido como Kyn Therapeutics); y NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).
- 30 [0335] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agonista de OX40. En algunas modalidades, un agonista de OX40 es un anticuerpo agonista de OX40. En algunas modalidades, un anticuerpo OX40 es MEDI-6383 o MEDI-6469.

[0336] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de OX40L. En algunas modalidades, un antagonista de OX40L es un anticuerpo antagonista de OX40. En algunas modalidades, un antagonista de OX40L es RG-7888 (WO06/029879).

[0337] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agonista de CD40. En algunas modalidades, un agonista de CD40 es un anticuerpo agonista de CD40. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un antagonista de CD40. En algunas modalidades, un antagonista de CD40 es un anticuerpo antagonista de CD40. En algunas modalidades, un anticuerpo CD40 es lucatumumab o dacetuzumab.

[0338] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agonista de CD27. En algunas modalidades, un agonista de CD27 es un anticuerpo agonista de CD27. En algunas modalidades, un anticuerpo CD27 es varlilumab.

[0339] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es MGA271 (para B7H3) (WO11/109400).

[0340] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolimab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab.

[0341] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agente inmunoestimulador. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean el eje inhibidor de PD-1 y PD-L1 pueden desencadenar linfocitos T reactivos tumorales activados y se ha demostrado en ensayos clínicos que inducen respuestas antitumorales duraderas en un número creciente de histologías tumorales, incluidos algunos tipos de tumores que tradicionalmente no se han considerado sensibles a la inmunoterapia. Véase, *por ejemplo*, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. El anticuerpo anti-PD-1 nivolumab (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha mostrado potencial para mejorar la supervivencia general en pacientes con RCC que habían experimentado avance de la enfermedad durante o después de una terapia antiangiogénica previa.

[0342] En algunas modalidades, el agente terapéutico inmunomodulador induce

específicamente la apoptosis de las células tumorales. Los agentes terapéuticos inmunomoduladores aprobados que pueden usarse en la presente descripción incluyen pomalidomida (POMALYST®, Celgene); lenalidomida (REVLIMID®, Celgene); ingenol mebutato (PICATO®, LEO Pharma).

- 5 [0343] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es una vacuna contra el cáncer. En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer se selecciona de sipuleucel-T (PROVENGE®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), que ha sido aprobada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (refractario a las hormonas) asintomático o mínimamente sintomático; y talimogene laherparepvec (IMLYGIC®, BioVex/Amgen, anteriormente conocido como T-VEC), una terapia viral oncolítica genéticamente modificada aprobada para el tratamiento de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares irresecables en melanoma. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología se selecciona de una terapia viral oncolítica, tal como pexastimogene devacirpvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en timidina cinasa (TK-) diseñado para expresar GM-CSF, para carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y melanoma (NCT00429312); pelareorep (REOLYSIN®, Oncolytics Biotech), una variante del virus huérfano entérico respiratorio (reovirus) que no se replica en células que no están activadas por RAS, en numerosos cánceres, incluido el cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata (NCT01619813); cáncer de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas (NCT01166542); adenocarcinoma pancreático (NCT00998322); y cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conocido como ColoAd1), un adenovirus diseñado para expresar un CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína CD3 del receptor de linfocitos T, en el cáncer de ovario (NCT02028117); tumores epiteliales metastásicos o avanzados, tales como cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas y cáncer de glándulas salivales (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/anteriormente Oncos), un adenovirus diseñado para expresar GM-CSF, en melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer de ovario (NCT02963831); se estudiaron GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), virus vaccinia diseñados para expresar beta-galactosidasa (beta-gal)/beta-glucoronidasa o beta-gal/simportador de yoduro de sodio humano (hNIS),

respectivamente, en carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de trompas de Falopio, cáncer de ovario (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus diseñado para expresar GM-CSF, en cáncer de vejiga (NCT02365818).

[0344] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología se selecciona de JX-929 (SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en TK y factor de crecimiento vaccinia diseñado para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina en fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax/anteriormente Oncos), agentes de inmunoterapia a base de péptidos dirigidos a mutaciones RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus modificado designado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics), un virus de la estomatitis vesicular (VSV) diseñado para expresar la glicoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), que puede diseñarse aún más para expresar antígenos diseñados para aumentar una respuesta de linfocitos T CD8⁺ específica de antígeno.

[0345] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un linfocito T diseñado para expresar un receptor de antígeno quimérico o CAR. Los linfocitos T diseñados para expresar dicho receptor de antígeno quimérico se denominan células CAR-T.

[0346] Se han construido CAR que consisten en dominios de unión, que pueden derivarse de ligandos naturales, fragmentos variables de cadena única (scFv) derivados de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de la superficie celular, fusionados con endodominios que son el extremo funcional del receptor de linfocitos T (TCR), tal como el dominio de señalización CD3-zeta de los TCR, que es capaz de generar una señal de activación en los linfocitos T. Tras la unión al antígeno, dichos CAR se unen a vías de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales de activación similares a las iniciadas por el complejo TCR.

[0347] Por ejemplo, en algunas modalidades, la célula CAR-T es una de las descritas en la patente estadounidense 8.906.682 (June *et al.*; incorporada en la presente documento mediantereferencia en su totalidad), que describe células CAR-T diseñadas para comprender un dominio extracelular que tiene un dominio de unión a antígeno (tal como un dominio que se une a CD19), fusionado con un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo receptor de antígeno de linfocitos T (tal como CD3 zeta). Cuando se expresa en el linfocito T, el CAR puede redirigir el reconocimiento de antígeno en función

de la especificidad de unión a antígeno. En el caso de CD19, el antígeno se expresa en linfocitos B malignos. Actualmente se están realizando más de 200 ensayos clínicos que emplean CAR-T en una amplia gama de indicaciones. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

5 [0348] En algunas modalidades, un agente inmunoestimulador es un activador del receptor huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico γ (ROR γ t). ROR γ t es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y el mantenimiento de subconjuntos efectoros de tipo 17 de linfocitos T CD4⁺ (Th17) y CD8⁺ (Tc17), así como en la diferenciación de subpoblaciones de células inmunitarias innatas que expresan IL-17, tales
10 como células NK. En algunas modalidades, un activador de ROR γ t es LYC-55716 (Lycera), que actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

[0349] En algunas modalidades, un agente inmunoestimulador es un agonista o activador de un receptor de tipo toll (TLR). Los activadores adecuados de TLR incluyen un agonista o
15 activador de TLR9, tal como SD-101 (Dynavax). SD-101 es un CpG inmunoestimulador que se está estudiando para linfomas de linfocitos B, foliculares y otros (NCT02254772). Los agonistas o activadores de TLR8 que pueden usarse en la presente descripción incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals) que se está estudiando para el cáncer de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas (NCT02124850) y cáncer de
20 ovario (NCT02431559).

[0350] Otros agentes de inmunoncología que pueden usarse en la presente descripción incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-CD137; varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti-CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-OX40; lirilumab
25 (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) un anticuerpo monoclonal anti-NKG2A; andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti-GITR.

[0351] En algunas modalidades, un agente inmunoestimulador se selecciona de
30 elotuzumab, mifamurtide, un agonista o activador de un receptor de tipo toll y un activador de ROR γ t.

[0352] En algunas modalidades, un agente terapéutico inmunoestimulador es la interleucina

15 humana recombinante (rhIL-15). La rhIL-15 se probó en la clínica como terapia para melanoma y carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y leucemias (NCT02689453). En algunas modalidades, un agente inmunoestimulador es la interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12). En algunas modalidades, un inmunoterapéutico a base de IL-15 es IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), un complejo de fusión compuesto por una forma sintética de IL-15 endógena complejada con la cadena alfa del receptor de IL-15 de la proteína de unión a IL-15 soluble (IL15:sIL-15RA), que se probó en ensayos clínicos de fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer broncopulmonar no microcítico y carcinoma de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas (NCT02452268). En algunas modalidades, una interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12) es NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 o NCT02542124. [0353] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología se selecciona de los descritos en Jerry L. Adams *et al.*, "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy **2015**, vol. 14, páginas 603-622, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología se selecciona de los ejemplos descritos en la Tabla 1 de Jerry L. Adams *et al.* En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es una molécula pequeña que se dirige a una diana de inmunoncología seleccionada de las enumeradas en la Tabla 2 de Jerry L. Adams *et al.* En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agente de molécula pequeña seleccionado de los enumerados en la Tabla 2 de Jerry L. Adams *et al.*

[0354] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología se selecciona de los agentes de inmunoncología de molécula pequeña descritos en Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, vol. 28, páginas 319-329, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un agente que se dirige a las vías como se describe en Peter L. Toogood.

[0355] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología se selecciona de los descritos en Sandra L. Ross *et al.*, "Bispecific T cell engager (BITE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es una construcción de anticuerpo acoplador

de linfocitos T biespecífico (BITE®). En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de linfocitos T biespecífico (BITE®) es una construcción de anticuerpo biespecífico CD19/CD3. En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de linfocitos T biespecífico (BITE®) es una construcción de anticuerpo biespecífico EGFR/CD3. En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de linfocitos T biespecífico (BITE®) activa los linfocitos T. En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de linfocitos T biespecífico (BITE®) activa los linfocitos T, que liberan citocinas que inducen la regulación por aumento de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y FAS en las células vecinas. En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de linfocitos T biespecífico (BITE®) activa los linfocitos T, que resulta en una lisis celular por vecindad inducida. En algunas modalidades, las células vecinas se encuentran en tumores sólidos. En algunas modalidades, las células vecinas que sufren lisis están cerca de los linfocitos T activados por BITE®. En alguna modalidad, las células vecinas comprenden células cancerígenas negativas para antígeno asociado con tumor (TAA). En alguna modalidad, las células vecinas comprenden células cancerígenas negativas para EGFR. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un anticuerpo que bloquea el eje PD-L1/PD1 y/o CTLA4. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un linfocito T infiltrante de tumor expandido *ex vivo*. En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es una construcción de anticuerpo biespecífico o receptores de antígenos quiméricos (CAR) que conectan directamente los linfocitos T con antígenos superficiales asociados con tumores (TAA).

g. Inhibidores de puntos de control inmunitarios ilustrativos

[0356] En algunas modalidades, un agente de inmunoncología es un inhibidor del punto de control inmunitario como se describe en el presente documento.

[0357] El término "inhibidor de puntos de control", como se usa en el presente documento, se refiere a agentes útiles para impedir que las células cancerígenas eviten el sistema inmunitario del paciente. Uno de los principales mecanismos de subversión de la inmunidad antitumoral se conoce como "agotamiento de linfocitos T", que resulta de la exposición crónica a antígenos que ha llevado a la regulación por aumento de los receptores inhibidores. Estos receptores inhibidores sirven como puntos de control inmunitarios para prevenir reacciones inmunitarias descontroladas.

[0358] PD-1 y receptores coinhibidores, tales como el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, atenuador de linfocitos B y T (BTLA; CD272), inmunoglobulina de linfocitos T y dominio de mucina-3 (Tim-3), gen de activación de linfocitos 3 (Lag-3; CD223) y otros, a menudo se denominan reguladores de puntos de control. Actúan como "filtros" moleculares que permiten que la información extracelular dicte si el avance del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular deben continuar.

[0359] En algunas modalidades, un inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo contra PD-1. PD-1 se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) para evitar que el receptor se una al ligando inhibidor PDL-1, anulando así la capacidad de los tumores para suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral del hospedador.

[0360] En un aspecto, el inhibidor de puntos de control es un terapéutico biológico o una molécula pequeña. En otro aspecto, el inhibidor de puntos de control es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo totalmente humano, una proteína de fusión o una combinación de estos. En otro aspecto, el inhibidor de puntos de control inhibe una proteína de puntos de control seleccionada de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7 o una combinación de estos. En un aspecto adicional, el inhibidor de puntos de control interactúa con un ligando de una proteína de puntos de control seleccionada de CTLA-4, PDL1, PDL2, PDI, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7 o una combinación de estos. En un aspecto, el inhibidor de puntos de control es un agente inmunoestimulador, un factor de crecimiento de linfocitos T, una interleucina, un anticuerpo, una vacuna o una combinación de estos. En un aspecto adicional, la interleucina es IL-7 o IL-15. En un aspecto específico, la interleucina es IL-7 glicosilada. En un aspecto adicional, la vacuna es una vacuna de células dendríticas (DC).

[0361] Los inhibidores de puntos de control incluyen cualquier agente que bloquee o inhiba de manera estadísticamente significativa las vías inhibitoras del sistema inmunitario. Dichos inhibidores pueden incluir inhibidores de molécula pequeña o pueden incluir anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de estos, que se unen y bloquean o inhiben receptores de puntos de control inmunitarios o anticuerpos que se unen y bloquean o inhiben ligandos de receptores de puntos de control inmunitarios. Las moléculas de puntos de control ilustrativas que pueden ser dianas de bloqueo o inhibición incluyen, entre otras, CTLA-4, PDL1, PDL2,

PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (pertenece a la familia de moléculas CD2 y se expresa en todas los linfocitos T NK, $\gamma\delta$ y CD8 $^{+}(\alpha\beta)$ de memoria), CD160 (también denominado BY55), CGEN-15049, cinasas CHK 1 y CHK2, A2aR y varios ligandos de la familia B-7. Los ligandos de la familia B7 incluyen, entre otros, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 y B7-H7. Los inhibidores de puntos de control incluyen anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos de estos, otras proteínas de unión, terapéuticos biológicos o moléculas pequeñas que se unen y bloquean o inhiben la actividad de uno o más de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 y CGEN-15049. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ilustrativos incluyen, entre otros, Tremelimumab (anticuerpo bloqueador de CTLA-4), anti-OX40, anticuerpo monoclonal PD-L1 (Anti-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (bloqueador de PD-1), Nivolumab (anticuerpo anti-PD1), CT-011 (anticuerpo anti-PD1), anticuerpo monoclonal BY55, AMP224 (anticuerpo anti-PDL1), BMS-936559 (anticuerpo anti-PDL1), MPLDL3280A (anticuerpo anti-PDL1), MSB0010718C (anticuerpo anti-PDL1) e ipilimumab (inhibidor del punto de control anti-CTLA-4). Los ligandos de proteína de puntos de control incluyen, entre otros, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 y TIM-3.

[0362] En determinadas modalidades, el inhibidor de puntos de control inmunitarios se selecciona de un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1 y un antagonista de CTLA-4. En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control se selecciona del grupo que consiste en nivolumab (OPDIVO®), ipilimumab (YERVOY®) y pembrolizumab (KEYTRUDA®). En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control se selecciona de nivolumab (anticuerpo anti-PD-1, OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb); pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1, KEYTRUDA®, Merck); ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4, YERVOY®, Bristol-Myers Squibb); durvalumab (anticuerpo anti-PD-L1, IMFINZI®, AstraZeneca); y atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1, TECENTRIQ®, Genentech).

[0363] En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control se selecciona del grupo que consiste en lambrolizumab (MK-3475), nivolumab (BMS-936558), pidilizumab (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ipilimumab, lirlumab, IPH2101, pembrolizumab (KEYTRUDA®) y tremelimumab.

[0364] En algunas modalidades, un inhibidor de puntos de control inmunitarios es REGN2810 (Regeneron), un anticuerpo anti-PD-1 probado en pacientes con carcinoma de células basales (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); carcinoma cutáneo de células

escamosas (NCT02760498); linfoma (NCT02651662); y melanoma (NCT03002376); pidilizumab (CureTech), también conocido como CT-011, un anticuerpo que se une a PD-1, en ensayos clínicos para el linfoma difuso de células B grandes y el mieloma múltiple; avelumab (BAVENCIO®, Pfizer/Merck KGaA), también conocido como MSB0010718C), un anticuerpo IgG1 anti-PD-L1 totalmente humano, en ensayos clínicos para cáncer broncopulmonar no microcítico, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, tumores sólidos, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas y cáncer gástrico; o PDR001 (Novartis), un anticuerpo inhibidor que se une a PD-1, en ensayos clínicos para cáncer broncopulmonar no microcítico, melanoma, cáncer de mama triple negativo y tumores sólidos avanzados o metastásicos. Tremelimumab (CP-675,206; AstraZeneca) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra CTLA-4 que se ha estudiado en ensayos clínicos para varias indicaciones, entre ellas: mesotelioma, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer broncopulmonar no microcítico, adenocarcinoma ductal pancreático, cáncer de páncreas, cáncer de células germinales, cáncer de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer metastásico en el hígado, cáncer de hígado, linfoma de células B grandes, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides anaplásico metastásico, cáncer urotelial, cáncer de trompas de Falopio, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, sarcoma de tejidos blandos y melanoma. AGEN-1884 (Agenus) es un anticuerpo anti-CTLA4 que se está estudiando en ensayos clínicos de fase 1 para tumores sólidos avanzados (NCT02694822).

[0365] En algunas modalidades, un inhibidor de puntos de control es un inhibidor de la proteína 3 que contiene mucina de inmunoglobulina de linfocitos T (TIM-3). Los inhibidores de TIM-3 que pueden usarse en la presente descripción incluyen TSR-022, LY3321367 y MBG453. TSR-022 (TESARO) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT03099109). MBG453 (Novartis) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en neoplasias malignas avanzadas (NCT02608268).

[0366] En algunas modalidades, un inhibidor de puntos de control es un inhibidor del inmunoceptor de linfocitos T con dominios Ig e ITIM, o TIGIT, un receptor inmunitario en determinados linfocitos T y células NK. Los inhibidores de TIGIT que pueden usarse en la presente descripción incluyen BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo

monoclonal anti-TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); y anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT03119428).

[0367] En algunas modalidades, un inhibidor de puntos de control es un inhibidor del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3). Los inhibidores de LAG-3 que pueden usarse en la presente descripción incluyen BMS-986016 y REGN3767 e IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-LAG-3, se está estudiando en glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), también es un anticuerpo anti-LAG-3, y se está estudiando en neoplasias malignas (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) es una proteína de fusión LAG-3-Ig, en estudio para melanoma (NCT02676869); adenocarcinoma (NCT02614833); y cáncer de mama metastásico (NCT00349934).

[0368] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente descripción incluyen agonistas de OX40. Los agonistas de OX40 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), un anticuerpo agonista anti-OX40, en cáncer de riñón metastásico (NCT03092856) y cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), un anticuerpo agonista anti-OX40, en ensayos de cáncer de fase 1 (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), un anticuerpo agonista anti-OX40, en tumores sólidos avanzados (NCT02318394 y NCT02705482); MEDI6469, un anticuerpo agonista anti-OX40 (Medimmune/AstraZeneca), en pacientes con cáncer colorrectal (NCT02559024), cáncer de mama (NCT01862900), cáncer de vías respiratorias y digestivas altas (NCT02274155) y cáncer de próstata metastásico (NCT01303705); y BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo agonista anti-OX40, en cánceres avanzados (NCT02737475).

[0369] Los inhibidores de puntos de control que se pueden usar en la presente descripción incluyen agonistas de CD137 (también denominados 4-1BB). Los agonistas de CD137 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen utomilumab (PF-05082566, Pfizer), un anticuerpo agonista anti-CD137, en linfoma difuso de células B grandes (NCT02951156) y en cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812 y NCT05082566); urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo agonista anti-CD137, en melanoma y cáncer de piel (NCT02652455) y glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981); y CTX-471 (Compass Therapeutics), un anticuerpo agonista anti-CD137 en neoplasias malignas metastásicas o localmente avanzadas (NCT03881488).

[0370] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente descripción

incluyen agonistas de CD27. Los agonistas de CD27 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo agonista anti-CD27, en cáncer de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas, carcinoma de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de células renales y glioblastoma (NCT02335918);

5 linfomas (NCT01460134); y glioma y astrocitoma (NCT02924038).

[0371] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente descripción incluyen agonistas del receptor del factor de necrosis tumoral (GITR) inducido por glucocorticoides. Los agonistas de GITR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen TRX518 (Leap Therapeutics), un anticuerpo agonista anti-GITR, en melanoma

10 maligno y otros tumores sólidos malignos (NCT01239134 y NCT02628574); GWN323 (Novartis), un anticuerpo agonista anti-GITR, en tumores sólidos y linfoma (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), un anticuerpo agonista anti-GITR, en cánceres avanzados (NCT02697591 y NCT03126110); MK-4166 (Merck), un anticuerpo agonista anti-GITR, en tumores sólidos (NCT02132754) y MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), una molécula de

15 ligando GITR hexamérica agonista con un dominio IgG1 Fc humano, en tumores sólidos avanzados (NCT02583165).

[0372] Los inhibidores de puntos de control que se pueden usar en la presente descripción incluyen agonistas del coestimulador de linfocitos T inducible (ICOS, también conocido como CD278). Los agonistas de ICOS que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen

20 MEDI-570 (Medimmune), un anticuerpo agonista anti-ICOS, en linfomas (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), un anticuerpo agonista anti-ICOS, en Fase 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), un anticuerpo agonista anti-ICOS, en Fase 1 (NCT02904226).

[0373] Los inhibidores de puntos de control que se pueden usar en la presente descripción incluyen inhibidores del receptor tipo IgG de células citotóxicas (KIR). Los inhibidores de

25 KIR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-KIR, en leucemias (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), mieloma múltiple (NCT02252263) y linfoma (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) en mieloma (NCT01222286 y NCT01217203); e IPH4102 (Innate Pharma), un anticuerpo anti-KIR que se une a tres

30 dominios de la cola citoplasmática larga (KIR3DL2), en linfoma (NCT02593045).

[0374] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente descripción incluyen inhibidores de CD47 de la interacción entre CD47 y la proteína reguladora de

señales alfa (SIRPa). Los inhibidores de CD47/SIRPa que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen ALX-148 (Alexo Therapeutics), una variante antagonista de (SIRPa) que se une a CD47 y previene la señalización mediada por CD47/SIRPa, en fase 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), una proteína de fusión recombinante soluble creada al unir el dominio de unión a CD47 de extremo N de SIRPa con el dominio Fc de la IgG1 humana, actúa al unirse a CD47 humano y evita que entregue su señal de “no comer” a macrófagos, se encuentra en ensayos clínicos en Fase 1 (NCT02890368 y NCT02663518); CC-90002 (Celgene), un anticuerpo anti-CD47, en leucemias (NCT02641002); y Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), en neoplasias colorrectales y tumores sólidos (NCT02953782), leucemia mieloide aguda (NCT02678338) y linfoma (NCT02953509).

[0375] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente descripción incluyen inhibidores de CD73. Los inhibidores de CD73 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI9447 (Medimmune), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02503774); y BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02754141).

[0376] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente descripción incluyen agonistas de la proteína estimuladora de genes de interferón (STING, también conocida como proteína transmembrana 173 o TMEM173). Los agonistas de STING que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MK-1454 (Merck), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en linfoma (NCT03010176); y ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en Fase 1 (NCT02675439 y NCT03172936).

[0377] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente descripción incluyen inhibidores de CSF1R. Los inhibidores de CSF1R que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen pexidartinib (PLX3397, Plexxikon), un inhibidor de molécula pequeña de CSF1R, en cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer metastásico y avanzado (NCT02777710) y melanoma, cáncer broncopulmonar no microcítico, cáncer de células escamosas de vías respiratorias y digestivas altas, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y cáncer de ovario (NCT02452424); e IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), un anticuerpo anti-CSF-1R, en cáncer de páncreas (NCT03153410), melanoma (NCT03101254) y tumores sólidos (NCT02718911); y BLZ945 (metilamida del ácido 4-

[2((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)-benzotiazol-6-iloxilo]-piridin-2-carboxílico, Novartis), un inhibidor de CSF1R disponible por vía oral, en tumores sólidos avanzados (NCT02829723).

[0378] Los inhibidores de puntos de control que se pueden usar en la presente descripción incluyen inhibidores del receptor de NKG2A. Los inhibidores del receptor de NKG2A que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen monalizumab (IPH2201, Innate Pharma), un anticuerpo anti-NKG2A, en neoplasias de vías respiratorias y digestivas altas (NCT02643550) y leucemia linfocítica crónica (NCT02557516).

[0379] En algunas modalidades, el inhibidor de puntos de control inmunitarios se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab o pidilizumab.

EJEMPLOS

[0380] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar varios aspectos de la presente descripción. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la descripción y, por lo tanto, pueden considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica, a la luz de la presente descripción, apreciarán que se pueden realizar muchos cambios en los ejemplos específicos que se describen y seguir obteniendo un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción.

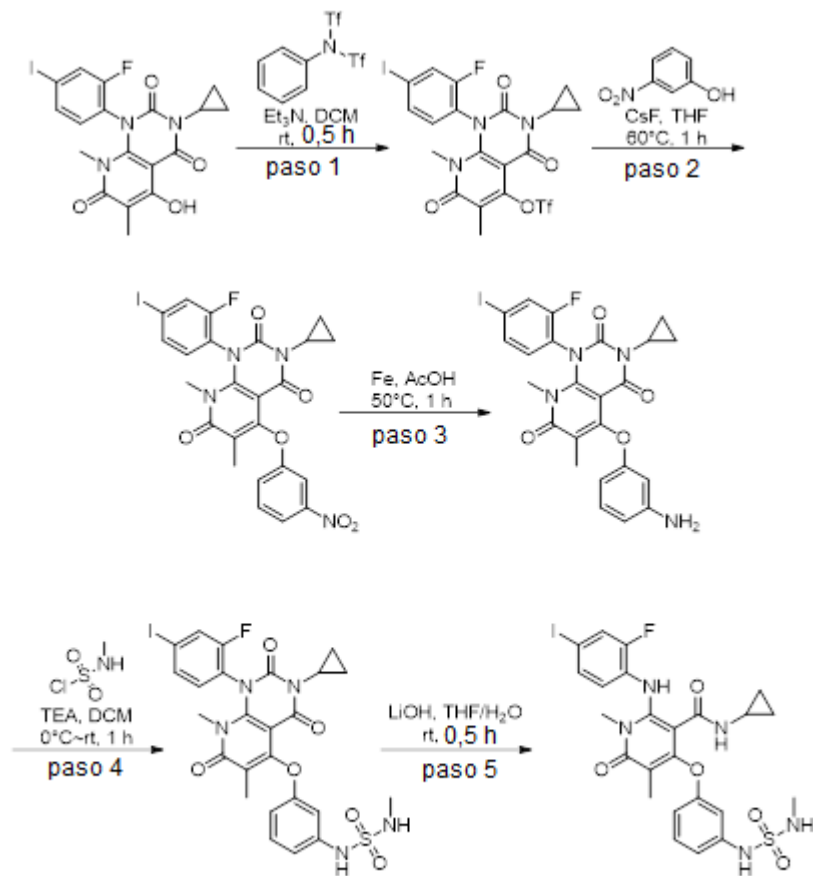
[0381] Los métodos para preparar los compuestos descritos en el presente documento se ilustran en los siguientes Esquemas sintéticos. Los Esquemas se proporcionan con el fin de ilustrar la descripción y no pretenden limitar el alcance o el espíritu de la presente descripción. Los materiales de partida que se muestran en los Esquemas se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar en función de los procedimientos descritos en la bibliografía.

[0382] En los Esquemas, un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, se indican métodos alternativos (por ejemplo, uso de grupos protectores o reacciones alternativas). La química

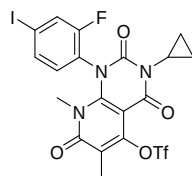
y la estrategia de los grupos protectores son conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en detalle en "Protecting Groups in Organic synthesis", T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999, cuyo contenido se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad.

5

EJEMPLO 1: Síntesis de N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-4-(3-((N-metilsulfamoil)amino)fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (I-5)



Paso 1: trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il

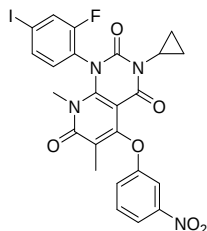


[0383] A la solución de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (5,0 g, 10,34 mmol, 1,0 equiv) y trifluorometanosulfonato de

fenil(trifluorometanosulfonilo)amino (8,0 g, 20,69 mmol, 2,0 equiv) en DCM (100,0 ml) se le añadió Et₃N (4,2 g, 41,39 mmol, 4,0 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (2:1) para obtener trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (5,0 g, 78 %) como un sólido blanco. ES-LCMS *m/z* 616 [M+H]⁺.

[0384] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,13 - 0,96 (m, 2H), 0,70 - 0,56 (m, 2H).

Paso 2: 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-(3-nitrofenoxi)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona

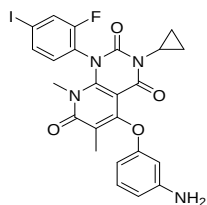


[0385] A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (2,5 g, 4,06 mmol, 1,0 equiv) y 3-nitrofenol (1,1 g, 8,13 mmol, 2,0 equiv) en THF (30,0 ml) se le añadió CsF (1,9 g, 12,19 mmol, 3,0 equiv) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (1:1) para obtener 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-(3-nitrofenoxi)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7-

triona (1,3 g, 52 %) como un sólido blanco. ES-LCMS m/z 605 $[M+H]^+$.

[0386] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 - 7,87 (m, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 2,59-2,52 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,65 - 0,27 (m, 2H).

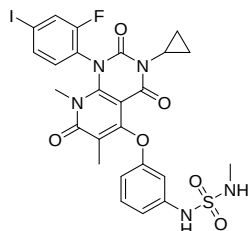
5 **Paso 3: 5-(3-aminofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona**



[0387] A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-(3-nitrofenoxi)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (900 mg, 1,49 mmol, 1,0 equiv) en AcOH (10,0 ml) se le añadió Fe (831 mg, 14,89 mmol, 10,0 equiv) en porciones a 50 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x50 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (1:1) para obtener 5-(3-aminofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (690 mg, 80 %) como un sólido blanco. ES-LCMS m/z 575 $[M+H]^+$.

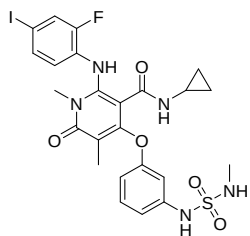
[0388] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,28 - 6,21 (m, 1H), 6,21 - 6,16 (m, 1H), 6,11 - 6,04 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 0,96 - 0,82 (m, 2H), 0,59 - 0,38 (m, 2H).

Paso 4: **3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-{3-[(metilsulfamoi)amino]fenoxi}pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona**



[0389] A una solución agitada de 5-(3-aminofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7-triona (320 mg, 0,55 mmol, 1,0 equiv) y TEA (169 mg, 1,67 mmol, 3,0 equiv) en DCM (5,0 ml) se le añadió gota a gota cloruro de N-metilsulfamoil (86 mg, 0,67 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Para obtener 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-{3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (200 mg, 53 %, bruto) como un sólido amarillo. El producto bruto se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ES-LCMS *m/z* 668 [M+H]⁺.

Paso 5: N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-4-(3-((N-metilsulfamoil)amino)fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

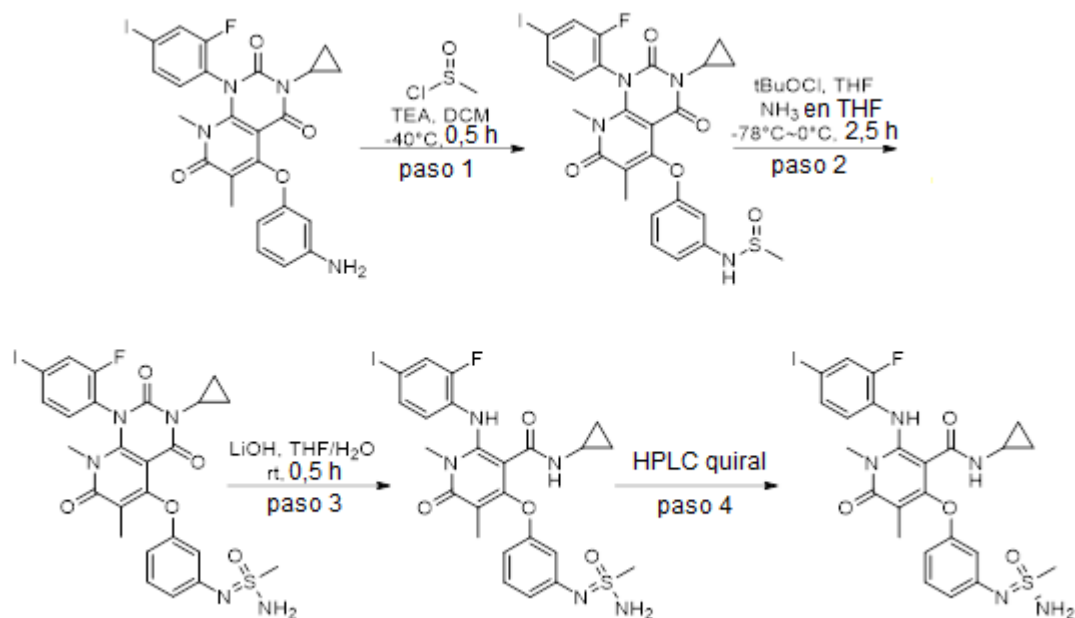


[0390] En un vial de 40 ml se añadió 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-{3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}pirido[2,3-d] pirimidina-2,4,7-triona (200 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv), LiOH.H₂O (125 mg, 3,00 mmol, 10,0 equiv), THF (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Prep-HPLC [Columna: Welch XB-C18, 50*250 mm, 10 µm Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 90 ml/min; Gradiente: 15 % B a 50 % B en 15 min, Longitud de onda: 254/220 nm] para obtener N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-4-{3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-6-oxopiridin-3-carboxamida (120 mg, sal de TFA, 62 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS *m/z* 642,2 [M+H]⁺.

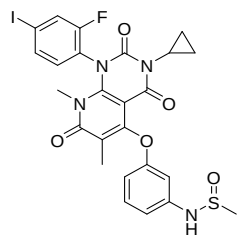
[0391] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,92 - 6,85

(m, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 6,63 - 6,54 (m, 1H), 6,52 - 6,44 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 0,46 - 0,37 (m, 2H), 0,02 - -0,05 (m, 2H).

EJEMPLO 2: Síntesis de (R)-4-(3-((amino(metil)oxo-lambda6-sulfaneilideno)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (I-8)



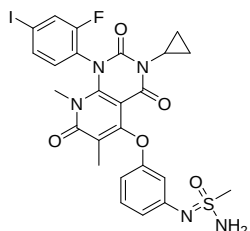
Paso 1: N-(3-((3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanosulfinamida



[0392] A una solución agitada de 5-(3-aminofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7-triona (500 mg, 0,87 mmol, 1,0 equiv) y TEA (264 mg, 2,61 mmol, 3,0 equiv) en DCM (10,0 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfinilo (102 mg en 1,0 ml de DCM, 1,04 mmol, 1,2 equiv) a -40 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a -40°C. La reacción se controló por LCMS. La reacción se inactivó con agua a -40 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10

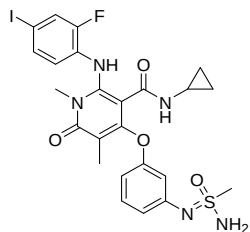
ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (1:1) para obtener N-(3-{[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)metanosulfinamida (390 mg, 70 %) como un sólido amarillo. ES-LCMS m/z 637 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: N-(3-((3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanosulfonimidamida



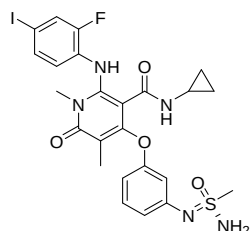
[0393] A una solución agitada de N-(3-{[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)metanosulfinamida (370 mg, 0,58 mmol, 1,0 equiv) en THF (5,0 ml) se le añadió gota a gota hipoclorito de t-butilo (94 mg en 1,0 ml de THF, 0,87 mmol, 1,5 equiv) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C. A continuación, la masa de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió $\text{NH}_3(\text{g})$ en THF (0,5 M) (5,0 ml), se dejó que la mezcla alcanzara lentamente la temperatura ambiente en 1 hora. La reacción se inactivó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (1:1) para obtener N-(3-{[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)metanosulfonoimidamida (300 mg, 79 %) como un sólido amarillo. ES-LCMS m/z 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: 4-(3-((amino(metil)oxo-lambda6-sulfaneilideno)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



[0394] En un vial de 40 ml se añadió N-(3-{[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)metanosulfonimidamida (300 mg, 0,46 mmol, 1,0 equiv), LiOH.H₂O (110 mg, 4,61 mmol, 10,0 equiv), THF (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en H₂O (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC para obtener 4-(3-{[amino(metil)oxo-lambda6-sulfaniliden]amino}fenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (150 mg, 52 %) como un sólido amarillo. ES-LCMS *m/z* 626 [M+H]⁺.

Paso 4: (R)-4-(3-((amino(metil)oxo-lambda6-sulfaneilideno)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

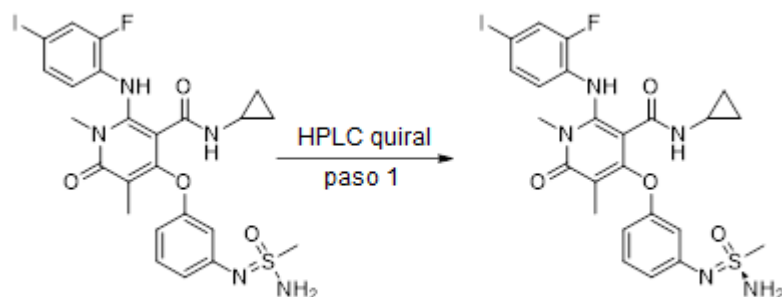


[0395] 4-(3-{[amino(metil)oxo-lambda6-sulfaniliden]amino}fenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (150 mg) se purificó por HPLC-QUIRAL con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK IE, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX: DCM=3: 1, Fase móvil B: EtOH; Caudal: 30 ml/min Gradiente: 30 % B a 30 % B en 16 min Longitud de onda: 220/254 nm RT₁(min): 12; RT₂(min): 14; Disolvente de muestra: EtOH: DCM=1: 1; Volumen de inyección: 1,5 ml; Número de ciclos: 8) para obtener (R)-4-(3-((amino(metil)oxo-lambda6-sulfaneilideno)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (47 mg, 31 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS *m/z* 626,2 [M+H]⁺.

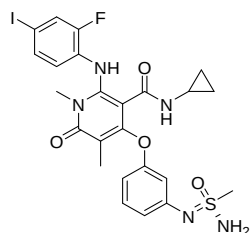
[0396] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,81 - 6,66 (m, 3H), 6,57 - 6,48 (m, 1H), 6,45 - 6,40 (m, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 0,44 - 0,35 (m, 2H), 0,05 - 0,01 (m, 2H).

EJEMPLO 3: Síntesis de (S)-4-(3-((amino(metil)oxo-lambda6-sulfaneilideno)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (I-7)

5



Paso 1: (S)-4-(3-((amino(metil)oxo-lambda6-sulfaneilideno)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



10

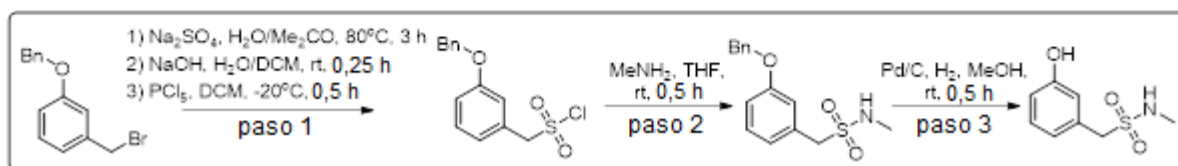
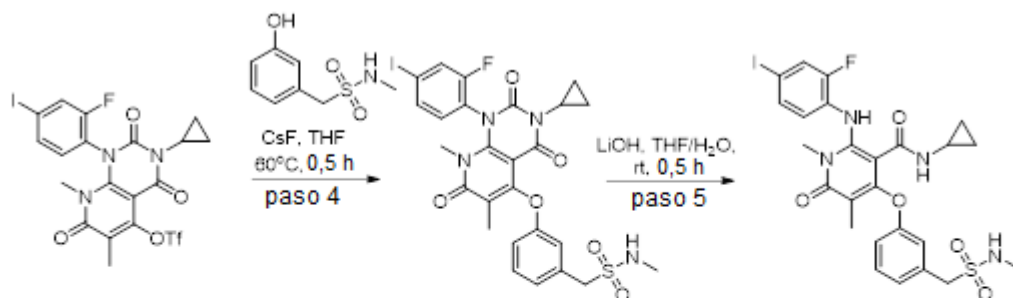
[0397] 4-(3-[[amino(metil)oxo-lambda6-sulfaniliden]amino]fenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (150 mg) se purificó por HPLC-QUIRAL con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK IE, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: HEX: DCM=3: 1, Fase móvil B: EtOH; Caudal: 30 ml/min Gradiente: 30 % B a 30 % B en 16 min Longitud de onda: 220/254 nm RT₁(min): 12; RT₂(min): 14; Disolvente de muestra: EtOH: DCM=1: 1; Volumen de inyección: 1,5 ml; Número de ciclos: 8) para obtener (S)-4-(3-((amino(metil)oxo-lambda6-sulfaneilideno)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (49 mg, 32 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS *m/z* 626,2 [M+H]⁺.

15

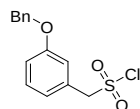
20

[0398] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,82 - 6,65 (m, 3H), 6,57 - 6,48 (m, 1H), 6,45 - 6,40 (m, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 0,44 - 0,35 (m, 2H), 0,05 - 0,01 (m, 2H).

EJEMPLO 4: Síntesis de *N*-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-4-(3-((*N*-metilsulfamoil)metil)fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (I-23)



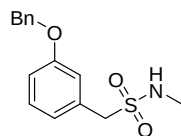
Paso 1: *cloruro de (3-(benciloxi)fenil)metanosulfonilo*



[0399] Una solución de 1-(benciloxi)-3-(bromometil)benceno (2,60 g, 9,38 mmol, 1,0 equiv) y sulfonato de sodio (1,30 g, 10,31 mmol, 1,1 equiv) en agua (20,0 ml) y acetona (20,0 ml) se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener [3-(benciloxi)fenil]metanosulfonato de sodio (2,80 g, bruto, 99 %), la mezcla bruta de productos se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. Después, a una solución agitada de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (2,26 g, 9,32 mmol, 1,0 equiv) y NaOH (3,73 g, 93,24 mmol, 10,0 equiv) en DCM (40,0 ml) y agua (10,0 ml) se le añadió [3-(benciloxi)fenil]metanosulfonato de sodio (2,80 g, bruto, 9,32 mmol, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener [3-(benciloxi)fenil]metanosulfonato de ion tetrabutilamonio de sodio (2,50 g, bruto, 51 %), la mezcla bruta de productos se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. Después, a una solución agitada de [3-(benciloxi)fenil]metanosulfonato de ion tetrabutilamonio (1,20 g, bruto, 2,30 mmol, 1,0

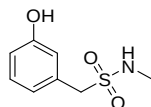
equiv) en DCM se le añadió gota a gota pentacloro-lambda5-fosfano (0,48 g, 2,30 mmol, 1,0 equiv) a -20 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a -20 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / THF (1:1) para obtener cloruro de [3-(benciloxi)fenil]metanosulfonilo (361 mg, 52 %) como un sólido blanquecino.

Paso 2: 1-(3-(benciloxi)fenil)-N-metilmetanosulfonamida



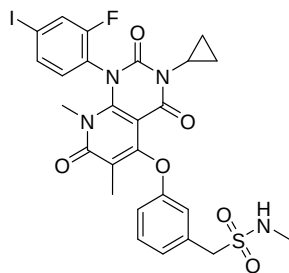
[0400] Una solución de cloruro de [3-(benciloxi)fenil]metanosulfonilo (360 mg, 0,67 mmol, 1,0 equiv) en metilamina (2,0 ml, 2 M en THF) y THF (1,0 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 1-[3-(benciloxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida (300 mg, bruto, 84 %), la mezcla bruta de productos se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 290 [M-H]⁻.

Paso 3: 1-(3-hidroxifenil)-N-metilmetanosulfonamida



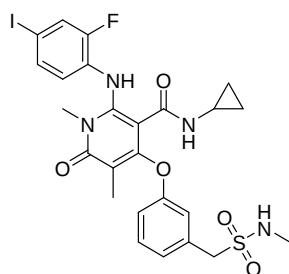
[0401] A una solución de 1-[3-(benciloxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida (300 mg, 1,03 mmol, 1,0 equiv) en MeOH (4,0 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 0,05 g) en un tanque de presión. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a 30 psi de presión de hidrógeno durante 30 min, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se filtró, los residuos de filtración se lavaron con MeOH (3 x 5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Prep-HPLC [Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃+0,1 % NH₃.H₂O), Fase móvil B: ACN; Caudal: 30 ml/min; Gradiente: 15 % B a 55 % B en 9 min; Detector, UV 220 y 254 nm] para obtener 1-(3-hidroxifenil)-N-metilmetanosulfonamida (116 mg, 55 %) como un sólido marrón claro. ES-LCMS m/z 200 [M-H]⁻.

Paso 4: 1-(3-((3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)fenil)metilmetanosulfonamida



[0402] Una solución de trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (200 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv), 1-(3-hidroxifenil)-N-metilmetanosulfonamida (116 mg, 0,57 mmol, 1,7 equiv) y fluoruro de cesio (148 mg, 0,975 mmol, 3 equiv) en THF se agitó durante 30 min a 60 °C. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / THF (1:1) para obtener 1-(3-{[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)-N-metilmetanosulfonamida (106 mg, 48 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS *m/z* 667 [M+H]⁺.

Paso 5: ***N*-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-4-(3-((*N*-metilsulfamoil)metil)fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida**

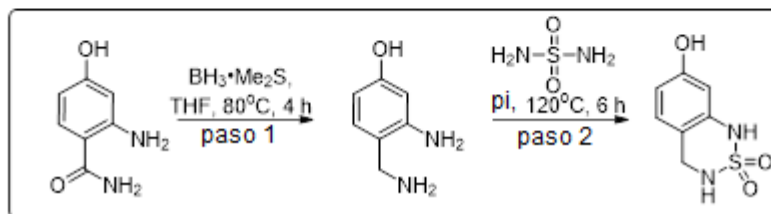
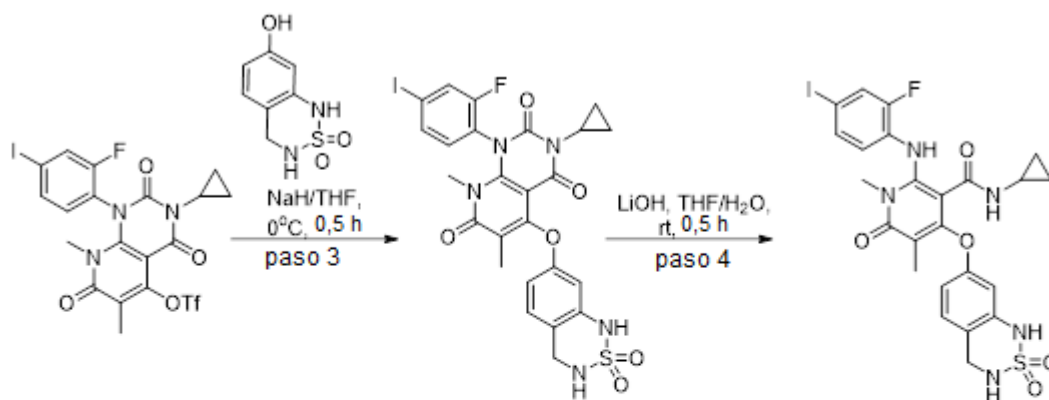


[0403] A una solución agitada de 1-(3-{[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)-N-metilmetanosulfonamida (106 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) en THF (2,0 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió LiOH (38 mg, 1,59 mmol, 10,0 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se disolvió en H₂O (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Prep-HPLC [Columna: Welch XB-C18,

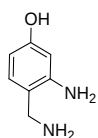
50*250 mm, 10 μ m Fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), Fase móvil B: ACN; Caudal: 90 ml/min; Gradiente: 15 % B a 50 % B en 15 min, Longitud de onda: 254/220 nm] para obtener N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-4-{3-[(metilsulfamoil)metil]fenoxi}-6-oxopiridin-3-carboxamida (53 mg, 52 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS m/z 641,2 [M+H]⁺.

[0404] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 3H), 6,60 - 6,49 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 0,41 - 0,31 (m, 2H), -0,03 - -0,08 (m, 1H).

EJEMPLO 5: Síntesis de N-ciclopropil-4-((2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-7-il)oxi)-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (I-14)



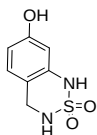
Paso 1: 3-amino-4-(aminometil)fenol



[0405] La solución de 2-amino-4-hidroxibenzamida (600 mg, 3,94 mmol, 1,0 equiv) en THF

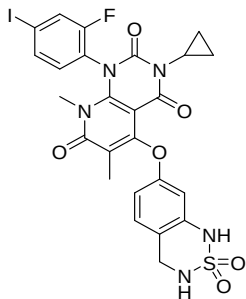
(2,0 ml) y $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2,0 ml) se agitó durante 4 h a 80 °C. La reacción se inactivó con MeOH (20 ml) a 0 °C y se concentró a presión reducida para obtener 3-amino-4-(aminometil)fenol (370 mg, 67 %) como un sólido blanquecino. El producto bruto se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Paso 2: 2,2-dióxido de 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina**



[0406] Una solución de 3-amino-4-(aminometil)fenol (370 mg, 2,67 mmol, 1,0 equiv) y sulfamida (772 mg, 8,03 mmol, 3,0 equiv) en piridina (10,0 ml) se agitó durante 6 h a 120 °C. La reacción se controló por LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente del 10 % al 40 % en 10 min; detector, UV 254 nm. Para obtener 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-2lambda6,1,3-benzotiadiazina-2,2-diona (270 mg, 50 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS m/z 201 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

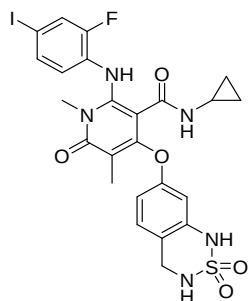
15 **Paso 3: 3-ciclopropil-5-((2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-7-il)oxi)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona**



[0407] Una solución de 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-2lambda6,1,3-benzotiadiazina-2,2-diona (84 mg, 0,42 mmol, 1,3 equiv) en THF se trató con NaH (23 mg, 0,97 mmol, 3,0 equiv) durante 15 min a 0 °C seguido de la adición gota a gota de trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (200 mg en THF, 0,32 mmol, 1,0 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales a 60 °C. Después se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / THF (1:1) para obtener 3-ciclopropil-5-[(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2lambda6,1,3-benzotiadiazin-7-il)oxi]-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (170 mg, 78 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS m/z 666 $[M+H]^+$.

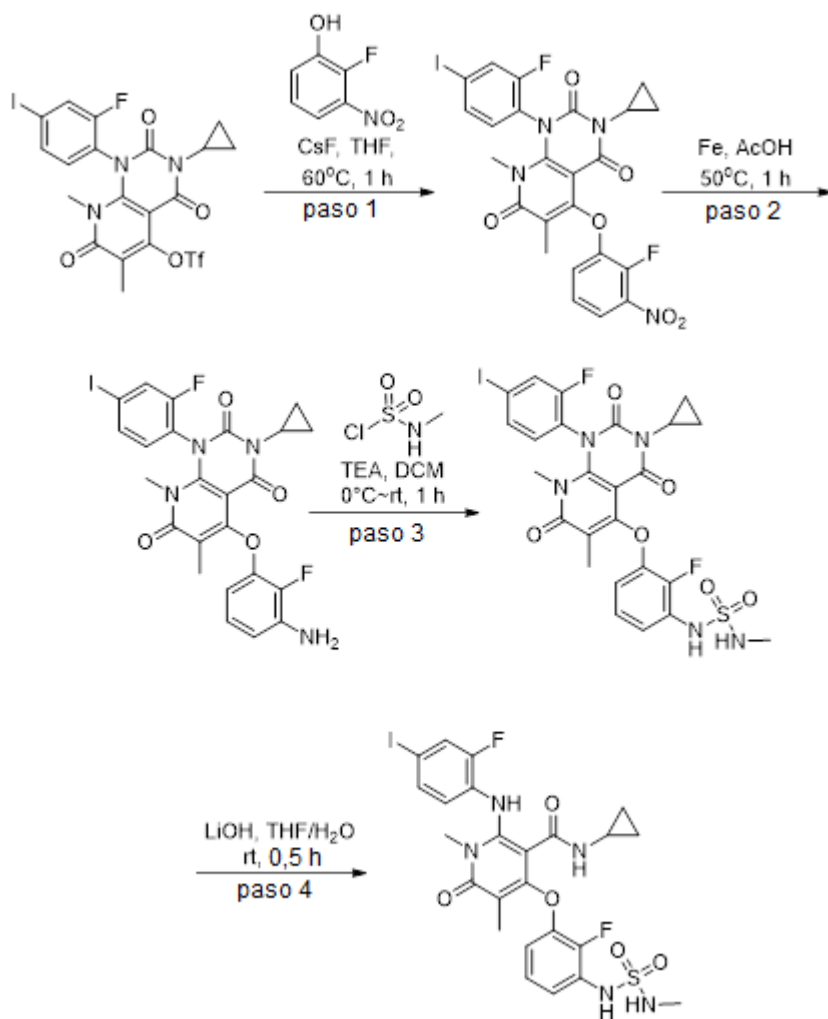
5 **Paso 4: N-ciclopropil-4-((2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-7-il)oxi)-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida**



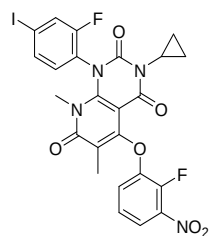
[0408] A una solución agitada de 3-ciclopropil-5-[(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2lambda6,1,3-benzotiadiazin-7-il)oxi]-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (170 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv) en THF (1,0 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió LiOH (61 mg, 2,55 mmol, 10,0 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en H₂O (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Prep-HPLC [Columna: YMC C18 30*150 mm, 5 um Fase móvil A: agua (0,05 % NH₃.H₂O), Fase móvil B: ACN; Caudal: 35 ml/min; Gradiente: 40 % B a 75 % B en 8 min, Longitud de onda: 254/220 nm] para obtener N-ciclopropil-4-[(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2lambda6,1,3-benzotiadiazin-7-il)oxi]-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (40 mg, 24 %) como un blanquecino sólido. ES-LCMS m/z 640,2 $[M+H]^+$.

[0409] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,61 - 6,49 (m, 1H), 6,44 - 6,35 (m, 1H), 6,22 - 6,15 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 0,48 - 0,36 (m, 2H), 0,11 - 0,03 (m, 2H).

EJEMPLO 6: Síntesis de N-ciclopropil-4-{2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (I-4)



Paso 1: **3-ciclopropil-5-(2-fluoro-3-nitrofenoxi)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-trione**



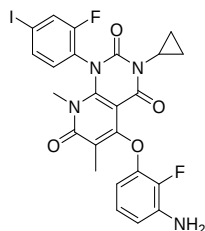
5

[0410] A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (1,2 g, 2,03 mmol, 1,0 equiv) y 2-fluoro-3-nitrofenol (0,6 g, 4,06 mmol, 2,0 equiv) en THF (15,0 ml) se le añadió fluoruro de cesio (0,9 g, 6,09 mmol, 3,0 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional a 60 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo

10

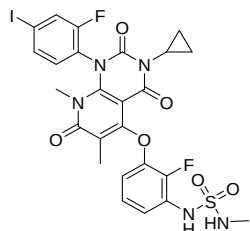
con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (3:1) para obtener 3-ciclopropil-5-(2-fluoro-3-nitrofenoxi)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (370 mg, 29 %) como un sólido blanco. ES-LCMS *m/z* 623 [M+H]⁺.

Paso 2: 5-(3-amino-2-fluorofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona



- 10 [0411] A una solución agitada de 3-ciclopropil-5-(2-fluoro-3-nitrofenoxi)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (370 mg, 0,54 mmol, 1,0 equiv) en AcOH (4,0 ml) se le añadió Fe (304 mg, 5,46 mmol, 10,0 equiv) en porciones a 50 °C en atmósfera de aire. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se neutralizó a pH 7 con Na₂CO₃
- 15 saturado (ac.), después se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / THF (2:1) para obtener 5-(3-amino-2-fluorofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-
- 20 triona (180 mg, 55 %) como un sólido blanco. ES-LCMS *m/z* 593 [M+H]⁺.

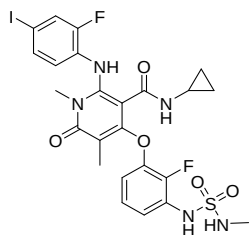
Paso 3: 3-ciclopropil-5-{2-fluoro-3-[(metilsulfamoyl)amino]fenoxi}-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona



- [0412] A una solución agitada de 5-(3-amino-2-fluorofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (270 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv) y

trietilamina (138 mg, 1,36 mmol, 3,0 equiv) en DCM (25,0 ml) se le añadió gota a gota cloruro de N-metilsulfamoil (177 mg, 1,36 mmol, 3,0 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua (0,5 ml) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ES-LCMS m/z 686 $[M+H]^+$.

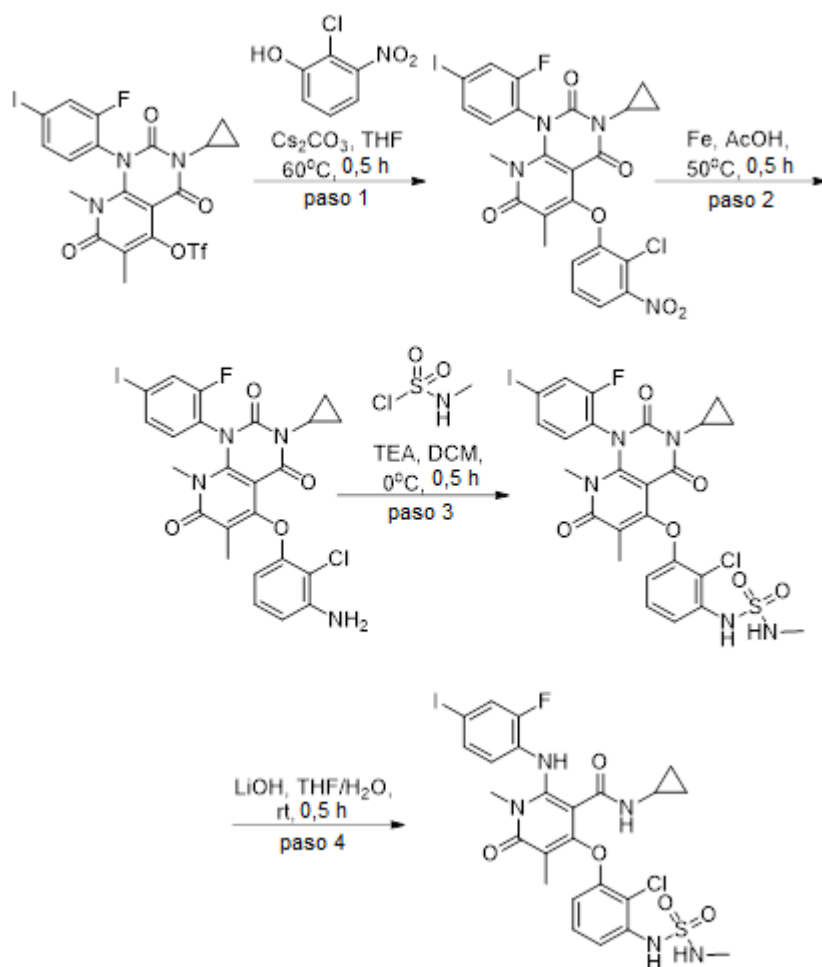
Paso 4: N-ciclopropil-4-{2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida



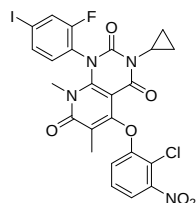
[0413] A una solución agitada de 3-ciclopropil-5-{2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (230 mg, 0,33 mmol, 1,0 equiv) en THF (3 ml) se le añadió LiOH (41,2 mg, en 3,0 ml de H₂O, 1,72 mmol, 10 equiv) a temperatura ambiente en atmosfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Prep-HPLC (YMC C18 30*150 mm, 5 μ m Fase móvil A: agua (0,05 % NH₃.H₂O), Fase móvil B: ACN; Caudal: 35 ml/min; Gradiente: 40 % B a 80 % B en 8 min, Longitud de onda: 254/220 nm) para obtener N-ciclopropil-4-{2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (53,2 mg, 24 %) como un sólido blanco. ES-LCMS m/z 660,2 $[M+H]^+$.

[0414] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (br, s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 6,60 - 6,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,53 (d, 3H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 0,43 - 0,34 (m, 2H), -0,01 - -0,05 (m, 2H).

EJEMPLO 7: Síntesis de 4-(2-cloro-3-((N-metilsulfamoil)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (I-2)



Paso 1: **5-(2-cloro-3-nitrofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona**



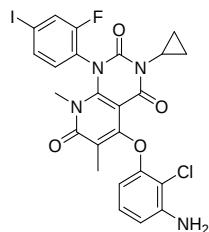
5

10

[0415] A una mezcla agitada de trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (1,00 g, 1,62 mmol, 1,0 equiv) y 2-cloro-5-nitrofenol (0,85 g, 4,87 mmol, 3,0 equiv) en THF se le añadió fluoruro de cesio (0,74 g, 4,87 mmol, 3,0 equiv) en porciones a 60°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a 60°C . La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión

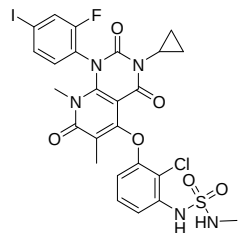
reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / THF (1:1) para obtener 5-(2-cloro-3-nitrofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (540 mg, 52 %) como un sólido amarillo claro. ES-LCMS m/z 639 $[M+H]^+$.

5 Paso 2: **5-(3-amino-2-clorofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona**



[0416] A una mezcla agitada de 5-(2-cloro-3-nitrofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (540 mg, 0,84 mmol, 1,0 equiv) en AcOH se le añadió hierro (472 mg, 8,45 mmol, 10,0 equiv) en porciones a 50 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales a 50 °C. La mezclare se diluyó con agua (50 ml) y se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ saturado (ac.), después se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto resultó en 5-(3-amino-2-clorofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (195 mg, bruto, 37 %) como un sólido marrón claro. ES-LCMS m/z 609 $[M+H]^+$.

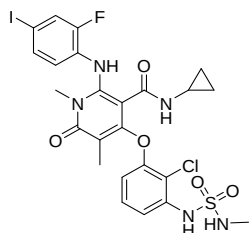
Paso 3: **5-{2-cloro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona**



[0417] A una mezcla agitada de 5-(3-amino-2-clorofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (195 mg, bruto, 0,32 mmol, 1,0 equiv) en DCM se le añadió trietilamina (64 mg, 0,64 mmol, 2,0 equiv) a 0 °C, después se añadió gota a gota cloruro de N-metilsulfamoil (83 mg, 0,64 mmol, 2,0 equiv) durante 2 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a 0 °C. La reacción se

inactivó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 5-{2-cloro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7-triona (130 mg, bruto, 57 %). La mezcla bruta de productos se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ES-LCMS *m/z* 702 [M+H]⁺.

Paso 4: 4-(2-cloro-3-((N-metilsulfamoil)amino)fenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

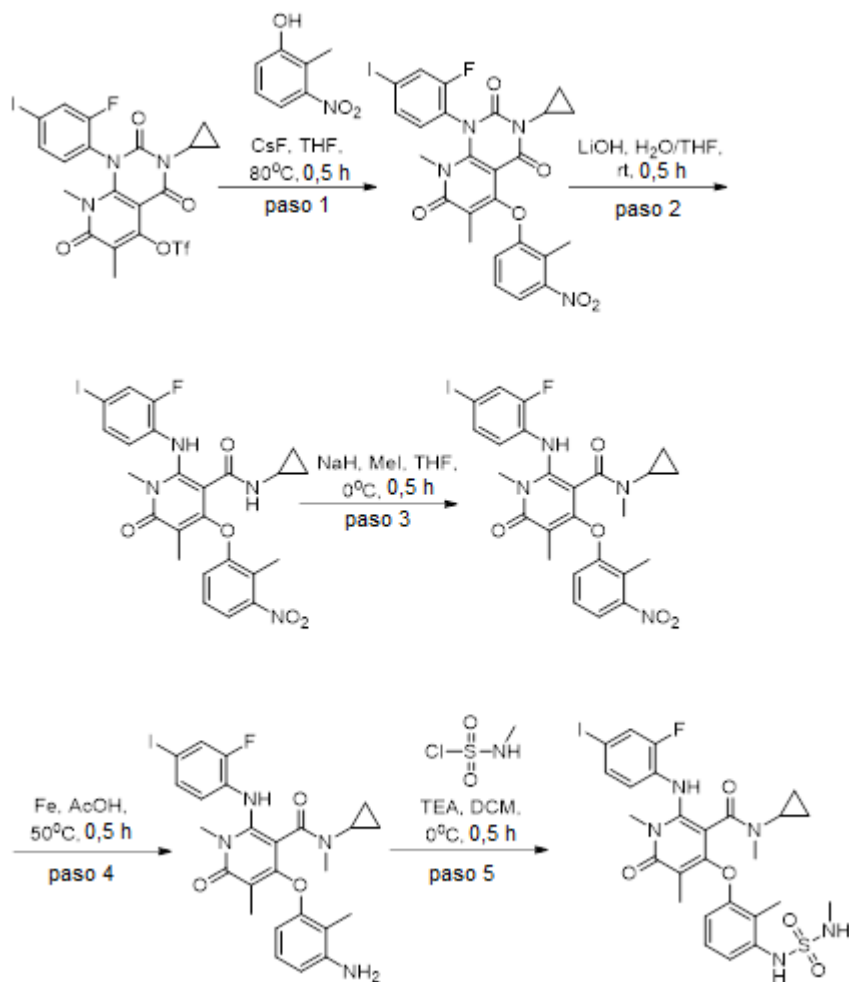


[0418] A una solución agitada de 5-{2-cloro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (130 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv) en THF (1,0 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió LiOH (44 mg, 1,85 mmol, 10,0 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Prep-HPLC [Columna: YMC C18 30*150 mm, 5 um Fase móvil A: agua (0,05 % NH₃.H₂O), Fase móvil B: ACN; Caudal: 35 ml/min; Gradiente: 40 % B a 75 % B en 8 min, Longitud de onda: 254/220 nm] para obtener 4-{2-cloro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (51 mg, 41 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS *m/z* 676,1 [M+H]⁺.

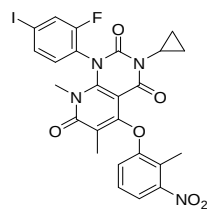
[0419] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (br, s, 1H), 8,41 (br, s, 1H), 7,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,63 - 6,55 (m, 1H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 0,42 - 0,33 (m, 2H), -0,01 - -0,05 (m, 2H).

EJEMPLO 8: Síntesis de N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N,1,5-trimetil-4-

(2-metil-3- ((N-metilsulfamoil)amino)fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (I-28)



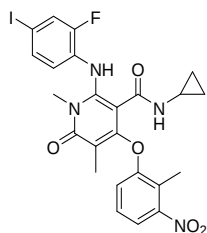
Paso 1: 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-(2-metil-3-nitrofenoxi)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona



[0420] A una mezcla agitada de trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidina-5-ilo (1,00 g, 1,62 mmol, 1,0 equiv) y 2-metil-3-nitrofenol (497 mg, 3,25 mmol, 2,0 equiv) en THF se le añadió fluoruro de cesio (740 mg, 4,87 mmol, 3,0 equiv) en porciones a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se

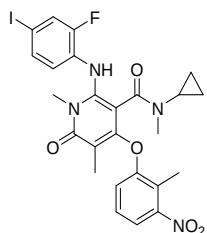
secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / THF (1:1) para obtener 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-(2-metil-3-nitrofenoxi)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7-triona (470 mg, 46 %) como un sólido marrón. ES-LCMS *m/z* 619 [M+H]⁺.

Paso 2: N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,5-dimetil-4-(2-metil-3-nitrofenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



[0421] A una mezcla agitada de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-5-(2-metil-3-nitrofenoxi)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (470 mg, 0,76 mmol, 1,0 equiv) en THF (2,0 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió LiOH (182 mg, 7,60 mmol, 10,0 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto resultó en N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-4-(2-metil-3-nitrofenoxi)-6-oxopiridin-3-carboxamida (175 mg, bruto, 38 %) como un sólido amarillo claro. ES-LCMS *m/z* 593 [M+H]⁺.

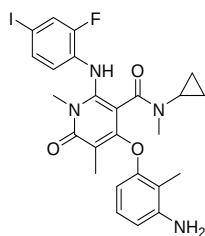
Paso 3: N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N,3,5-trimetil-6-(2-metil-3-nitrofenoxi)-4-oxociclohexa-1,5-dieno-1-carboxamida



[0422] Una solución de N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-4-(2-metil-3-nitrofenoxi)-6-oxopiridin-3-carboxamida (175 mg, bruto, 0,29 mmol, 1,0 equiv) en THF se trató con hidruro de sodio (28 mg, 1,18 mmol, 4,0 equiv) durante 30 min a 0 °C, después se añadió gota a gota yoduro de metilo (251 mg, 1,77 mmol, 6,0 equiv) a 0 °C. La mezcla de

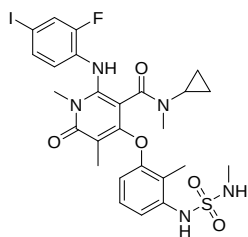
reacción se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / THF (1:1) para obtener N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N,1,5-trimetil-4-(2-metil-3-nitrofenoxi)-6-oxopiridin-3-carboxamida (100 mg, 55 %) como un sólido marrón claro. ES-LCMS *m/z* 607 [M+H]⁺.

Paso 4: 4-(3-amino-2-metilfenoxi)-N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N,1,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



[0423] A una mezcla agitada de N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N,1,5-trimetil-4-(2-metil-3-nitrofenoxi)-6-oxopiridin-3-carboxamida (100 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv) en AcOH se le añadió Fe en polvo (92 mg, 1,65 mmol, 10,0 equiv) en porciones a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a 50 °C. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ saturado (ac.), se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto resultó en 4-(3-amino-2-metilfenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N,1,5-trimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (67 mg, bruto, 70 %) como un sólido blanquecino.

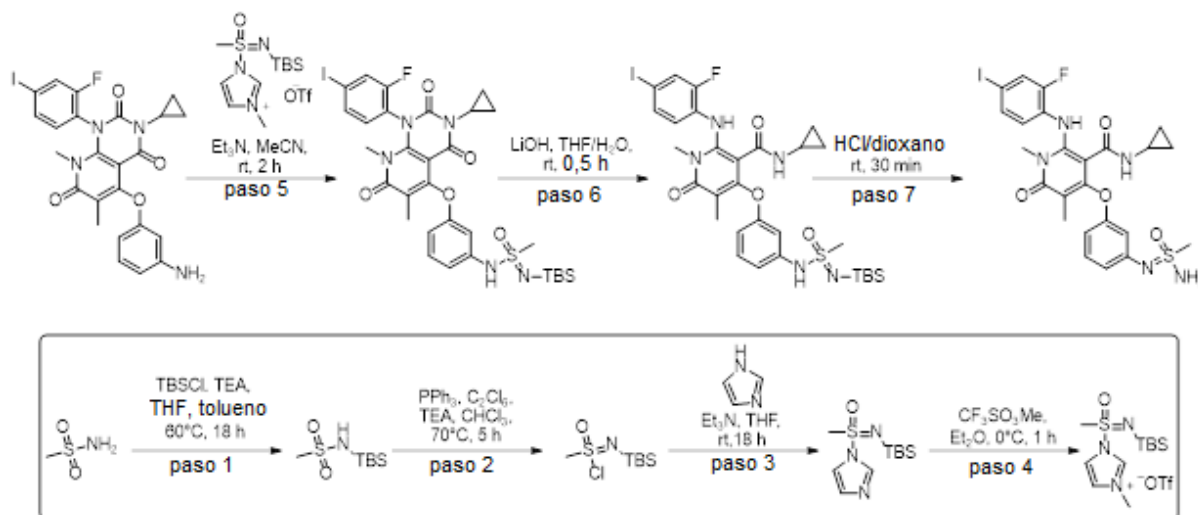
Paso 5: N-ciclopropil-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N,1,5-trimetil-4-(2-metil-3-((N-metilsulfamoil)amino)fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



[0424] A una mezcla agitada de 4-(3-amino-2-metilfenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N,1,5-trimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (67 mg, bruto, 0,11 mmol, 1,0 equiv) en DCM se le añadió gota a gota trietilamina (35 mg, 0,34 mmol, 3,0 equiv) a 0 °C,

después se añadió gota a gota cloruro de N-metilsulfamoil (22 mg, 0,17 mmol, 1,5 equiv) durante 2 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Prep-HPLC [Columna: YMC C18 30*150mm, 5 µm Fase móvil A: agua (0,05 %NH₃.H₂O), Fase móvil B: ACN; Caudal: 35 ml/min; Gradiente: 40 % B a 80 % B en 8 min, Longitud de onda: 254/220 nm] para obtener N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N,1,5-trimetil-4-{2-metil-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-6-oxopiridin-3-carboxamida (17 mg, 21 %) como un sólido blanquecino. ES-LCMS *m/z* 670,2 [M+H]⁺. [0425] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 - 8,74 (m, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 3H), 6,73 - 6,58 (m, 1H), 6,53 - 6,39 (m, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 3H), 2,89 - 2,70 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,80 - 1,56 (m, 3H), 0,68 - 0,48 (m, 2H), 0,45 - 0,32 (m, 1,5H), 0,01 - -0,31 (m, 0,5H).

EJEMPLO 9: Síntesis de N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-(3-metanosulfonoimidamidofenoxi)-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (I-20)



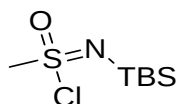
Paso 1: N-(terc-butildimetilsilil)metanosulfonamida



[0426] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadió gota a gota una solución de TBSCl (18,54 g, 123,0 mmol, 1,2 equiv) en tolueno (20,0 ml) a una solución agitada de metanosulfonamida (10,00 g, 105,1 mmol, 1,2 equiv) y Et₃N (21,28 g, 210,3 mmol, 2,0 equiv)

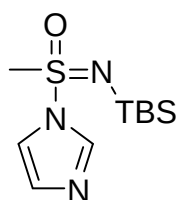
en THF (50,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La reacción se enfrió a rt (temperatura ambiente, por sus siglas en inglés) y se filtró. Los residuos de filtración se lavaron con THF y después se trituro con hexano. El sólido final se recogió después de la filtración. Esto resultó en N-(terc-butildimetilsilil)metanosulfonamida (19,00 g, 86 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,71 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,29 (s, 6H).

Paso 2: cloruro de N-(terc-butildimetilsilil)metanosulfonimidoilo



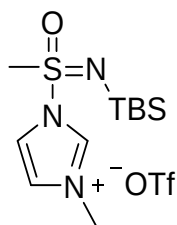
[0427] Una solución de PPh₃ (26,18 g, 99,8 mmol, 1,1 equiv) y hexacloroetano (23,63 g, 99,8 mmol, 1,1 equiv) en CHCl₃ (50,0 ml) se agitó durante 5 h a 70 °C en atmósfera de nitrógeno, se observó la formación de una suspensión blanca. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió TEA (13,77 g, 136,1 mmol, 1,5 equiv). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se dejó enfriar hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de N-(terc-butildimetilsilil)metanosulfonamida (19,00 g, 90,7 mmol, 1,0 equiv) en CHCl₃ (200,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla resultante se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 3: 1-(N-(terc-butildimetilsilil)-S-metilsulfonimidoil)-1H-imidazol



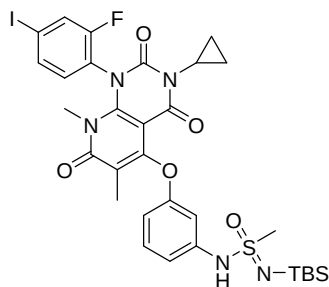
[0428] A una solución de cloruro de N-(terc-butildimetilsilil)metanosulfonimidoilo (5,00 g, 21,8 mmol, 1,0 equiv) en THF (17,0 ml), imidazol (1,48 g, 21,8 mmol, 1,0 equiv) y TEA (2,20 g, 21,7 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/THF 10:90) para obtener (terc-butildimetilsilil)[imidazol-1-il(metil)oxo-lambda6-sulfaniliden]amina (0,40 g, 7 %) como un sólido incoloro. ES-LCMS *m/z* 260 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

Paso 4: trifluorometanosulfonato de 1-(N-(terc-butildimetilsilil)-S-metilsulfonimidoil)-

3-metil-1H-imidazol-3-io

[0429] Una solución de (terc-butildimetilsilil)[imidazol-1-il(metil)oxo-lambda6-sulfaniliden]amina (375,00 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv) en Et₂O (2,0 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de metilo (237,19 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv) en Et₂O (2,0 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. Los sólidos obtenidos se filtraron, se lavaron con Et₂O y se secaron al vacío. Esto resultó en trifluorometanosulfonato de 1-(N-(terc-butildimetilsilil)-S-metilsulfonimidoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (380 mg, 95 %) como un sólido blanco.

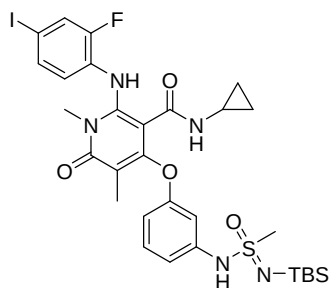
10 Paso 5: ***N'-(terc-butildimetilsilil)-N-(3-((3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanesulfonimidamida***



15 [0430] A una solución de 5-(3-aminofenoxi)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona (235 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv) y TEA (124 mg, 1,2 mmol, 3,0 equiv) en CH₃CN (4,5 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de 1-(N-(terc-butildimetilsilil)-S-metilsulfonimidoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (449 mg, 1,6 mmol, 4,0 equiv) en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener

20 ***N'-(terc-butildimetilsilil)-N-(3-((3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanesulfonimidamida*** (240 mg, 76 %) como un sólido bruto blanco. El producto bruto se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ES-LCMS *m/z* 766 [M+H]⁺.

Paso 6: ***4-{3-[N-(terc-butildimetilsilil)metanosulfonimidamido]fenoxi}-N-ciclopropil-2-***

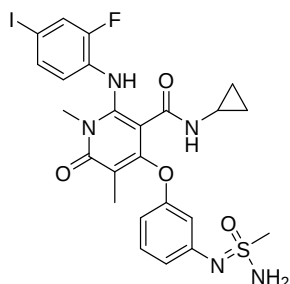
[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida

[0431] A una solución de N-(terc-butildimetilsilil)-N-(3-[[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)metanosulfonimidamida (240 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv) en THF (2,0 ml) y H₂O (3,0 ml), se le añadió LiOH (75 mg, 3,1 mmol, 10,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

10 Prep-TLC (PE:THF=1:1) para obtener 4-{3-[N-(terc-butildimetilsilil)metanosulfonimidamido]fenoxi}-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (90 mg, 38 %) como un sólido amarillo. ES-LCMS *m/z* 740 [M+H]⁺.

Paso 7: **N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-(3-**

metanosulfonoimidamidofenoxi)-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida



[0432] En un vial de 8 ml se añadió 4-{3-[N-(terc-butildimetilsilil)metanosulfonimidamido]fenoxi}-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (90 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv) y HCl (4 M en 1,4-dioxano) (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC (Columna: YMC C18 30*150 mm, 5 um Fase móvil A: agua (0,05 % NH₃.H₂O), Fase móvil B: ACN; Caudal: 35 ml/min; Gradiente: 40 % de B a 80 % de B en 8 min, Longitud de

20

onda: 254/220 nm) para obtener N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-(3-metanosulfonoimidamidofenoxi)-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (17,7 mg, 23 %) como un sólido blanco. ES-LCMS m/z 626,2.

[0433] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,81 - 6,65 (m, 3H), 6,57 - 6,48 (m, 1H), 6,44 - 6,40 (m, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 0,44 - 0,35 (m, 2H), 0,05 - 0,00 (m, 2H).

EJEMPLO 10: Ensayos de SPR

10 Ensayo de unión MEK-RAF

[0434] Los efectos de los compuestos sobre la afinidad de unión de MEK a BRAF o CRAF se siguieron mediante resonancia de plasmón superficial (SPR) con análisis cinético de ciclo único. Se inmovilizó GST-BRAF o GST-CRAF en un chip y se hicieron fluir concentraciones crecientes de MEK1 marcado con His sobre el chip sensor. Se añadió ATP 500 mM al amortiguador de la corrida. La constante de disociación para la unión de MEK1 a BRAF o CRAF se calculó en ausencia y presencia del compuesto. Los análisis se llevaron a cabo en un instrumento Biacore 8K. Los sensogramas fueron de doble referencia y corregidos por DMSO. Los datos se ajustaron a un modelo cinético de ciclo único. La actividad se clasifica como A-D, en donde A representa $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$; B representa $100 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 1 \text{ uM}$; C representa $1 \leq \text{IC}_{50} < 10 \text{ uM}$; y D representa $\text{IC}_{50} \geq 10 \text{ uM}$.

[0435] Los resultados experimentales se proporcionan en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3.

Núm. de compuesto	uMEK/BRAF HTRF: IC50 promedio (nM)
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	A

I-8	A
I-9	A
I-62	A
I-10	A
I-11	A
I-12	A
I-13	B
I-14	B
I-15	B
I-16	B
I-59	B
I-60	B
I-17	B
I-18	B
I-19	B
I-20	B
I-21	B
I-22	B
I-23	B
I-61	B
I-24	C
I-25	C
I-26	C
I-38	A
I-39	A
I-42	A
I-43	A
I-45	A
I-46	A
I-55	A
I-78	B

I-79	B
I-63	B
I-64	B
I-86	A

Ensayo de unión a MEK-KSR

[0436] Los efectos de los compuestos sobre la afinidad de unión de MEK a KSR1 o KSR2 se siguen mediante resonancia de plasmón superficial (SPR) con análisis cinético de ciclo único. Se inmoviliza GST-KSR1 o GST-KSR2 en un chip y se hace fluir concentraciones crecientes de MEK1 marcado con His sobre el chip sensor. Se añade ATP 500 mM al amortiguador de la corrida. La constante de disociación para la unión de MEK1 a BRAF o CRAF se calcula en ausencia y presencia del compuesto. Los análisis se llevan a cabo en un instrumento Biacore 8K. Los sensogramas son de doble referencia y corregidos por DMSO. Los datos se ajustan a un modelo cinético de ciclo único.

EJEMPLO 11: Ensayo de inmunoprecipitación

[0437] Los experimentos de inmunoprecipitación se llevaron a cabo sembrando aproximadamente 450.000 células HCT116 por pocillo en placas de 6 pocillos. Las células se sembraron en placas durante 48 h para alcanzar aproximadamente 70 % de confluencia antes de la transfección. Luego, 24 h después de la transfección, las células se trataron con vehículo (DMSO al 0,1 %) o un compuesto (aproximadamente 200 nM) durante 1 h. Las células se lavaron dos veces en PBS frío y después se transfirieron a un tubo enfriado previamente en 0,6 ml de solución de PBS. Las células se centrifugaron a 1800g en una centrífuga fría durante 10 min y se aspiró el sobrenadante. Para lisar las células, los sedimentos se resuspendieron en amortiguador NP-40 (Tris 50 mM, pH 7,8, NaCl 100 mM, NP-40 al 0,5 % (v/v), glicerol al 10 % (v/v), EDTA 1 mM) complementado con cóctel inhibidor de fosfatasa y proteasa (Thermo Fisher, 78440) y se incubaron en hielo durante 30 min. Los lisados se centrifugaron durante 20 min a 2100gy se recogieron los sobrenadantes. Los lisados aclarados se cuantificaron usando reactivo BCA (Pierce, 23225), con BSA como estándar. Se inmovilizaron cinco microgramos de anticuerpo anti-MEK1 de conejo (Millipore-Sigma, 07-641) o IgG de conejo (Millipore Sigma, 12-370) en 50 µl de resina de proteína A Sepharose (Thermo Fisher, 53139) y se lavaron tres veces en 300 µl de amortiguador NP-

40 antes de iniciar las inmunoprecipitaciones.

[0438] A continuación, para la inmunoprecipitación de MEK1, se mezclaron 250 µg de lisado celular total en un volumen total de 0,6 ml con el anticuerpo anti-MEK1 inmovilizado previamente y preconjugado con resina de proteína A. Las muestras se incubaron a 4 °C en un rotador de extremo a extremo durante 4 h, seguido de tres lavados en un volumen de 0,6 ml de amortiguador NP-40. A continuación, las proteínas se desnaturalizaron y se liberaron de la resina mediante la adición de un volumen de 80 µl de amortiguador de muestra 1× SDS. Las muestras se hirvieron a 90 °C durante 2 min, se centrifugaron y luego se aplicaron sobre un gel de glicina de bis-tris al 4–12 % (Bio-Rad, 3450125) corrido en amortiguador MOPS-SDS (Thermo Fisher, NP0001) durante 60 min a 150 V. A continuación, se transfirieron los geles sobre nitrocelulosa en metanol al 20 % en amortiguador Tris-glicina (95 V, 250 A). Las transferencias se confirmaron usando rojo Ponceau y luego se analizaron por inmunoelectrotransferencia. Las señales de MEK, proteínas etiquetadas con Flag, BRAF y GAPDH se detectaron mediante quimioluminiscencia mejorada en un sistema de obtención de imágenes ChemDoc XRS+ (Biorad). La actividad se clasifica como A-D, en donde A representa $IC_{50} < 100$ nM; B representa $100 \text{ nM} \leq IC_{50} < 1$ µM; C representa $1 \leq IC_{50} < 10$ µM; y D representa $IC_{50} \geq 10$ µM.

[0439] Los resultados experimentales se proporcionan en la **Tabla 4**, a continuación.

Tabla 4.

Núm. de compuesto	pERK HCT-116 (G13D) ICW (4 horas): IC50 promedio (nM)
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-62	A
I-10	A

I-11	B
I-12	C
I-13	B
I-15	B
I-16	B
I-59	B
I-60	A
I-17	B
I-18	C
I-20	B
I-22	C
I-23	C
I-61	B
I-24	B
I-25	C
I-26	C

4 horas – ensayo pERK1/2 HTRF

[0440] Se sembraron células AsPC1 a 20.000 células/pocillo durante la noche en placas de 96 pocillos, luego se trataron con una respuesta de dosis de 12 puntos de compuestos (dosis

5 inicial de 3000 nM y dilución de 3 veces) durante 4 horas. Las células AsPC1 son una estirpe celular mutante K-Ras. La fosforilación de ERK1/2 en los residuos Thr202 y Tyr204 se detectó mediante un ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) (Cisbio núm. de cat. 64ERKPEG). Brevemente, la fosforilación de ERK se detectó usando un formato de ensayo tipo sándwich usando dos anticuerpos específicos de fosfo-ERK, uno

10 marcado con Eu^{3+} - Criptato (donante) y el segundo con d2 (aceptor). La transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) hacia el aceptor d2 se detectó a una longitud de onda de 665 nm. Los niveles de fosforilación de ERK1/2 se normalizaron a niveles de proteína ERK1/2 totales en cada pocillo. Los valores de IC_{50} se determinaron ajustando una curva de cuatro parámetros de pendiente variable a la concentración del

15 compuesto para la relación fosfo-ERK1/2 normalizada. La actividad se clasifica como A-D, en donde A representa $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$; B representa $100 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 1 \text{ uM}$; C representa 1

$\leq IC_{50} < 10 \mu M$; y D representa $IC_{50} \geq 10 \mu M$. Los resultados experimentales se proporcionan en la **Tabla 5** a continuación.

Tabla 5.

Núm. de compuesto	pERK AsPC-1 HTRF (4 horas): IC ₅₀ promedio (nM)
I-38	A
I-39	A
I-42	A
I-43	A
I-45	A
I-46	A
I-55	A
I-78	C
I-79	A
I-63	B
I-64	B
I-86	A
I-92	B
I-93	A
I-94	B
I-95	A
I-96	B
I-97	B
I-98	B
I-99	A
I-100	A
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	A
I-105	A

I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-47	A
I-113	A
I-40	A
I-115	A
I-116	C
I-117	C
I-118	A
I-119	A
I-120	C
I-121	A
I-122	B

4 horas – Ensayo pMEK1/2 MSD

[0441] Se sembraron células AsPC1 a 10.000 células/pocillo durante la noche en placas de 96 pocillos, luego se trataron con una respuesta de dosis de 12 puntos de compuestos (dosis inicial de 1000 nM y dilución de 3 veces) durante 4 horas. Las células AsPC1 son una estirpe celular de cáncer de páncreas mutante K-Ras (G12D). La fosforilación de MEK1/2 en los residuos Ser217 y Ser221 se detectó mediante un ensayo MesoScale Discovery (MSD) (MSD núm. de cat. K15129D-2). Los niveles de fosforilación de MEK1/2 se normalizaron a la proteína MEK1/2 total detectada en cada pocillo en la misma placa de MSD. Los valores de IC₅₀ se determinaron ajustando una curva de cuatro parámetros de pendiente variable a la concentración del compuesto para la relación fosfo-MEK1/2 normalizada. La actividad se clasifica como A-D, en donde A representa IC₅₀ < 100 nM; B representa 100 nM ≤ IC₅₀ < 1

uM; C representa $1 \leq IC_{50} < 10$ uM; y D representa $IC_{50} \geq 10$ uM. Los resultados experimentales se proporcionan en la **Tabla 6** a continuación.

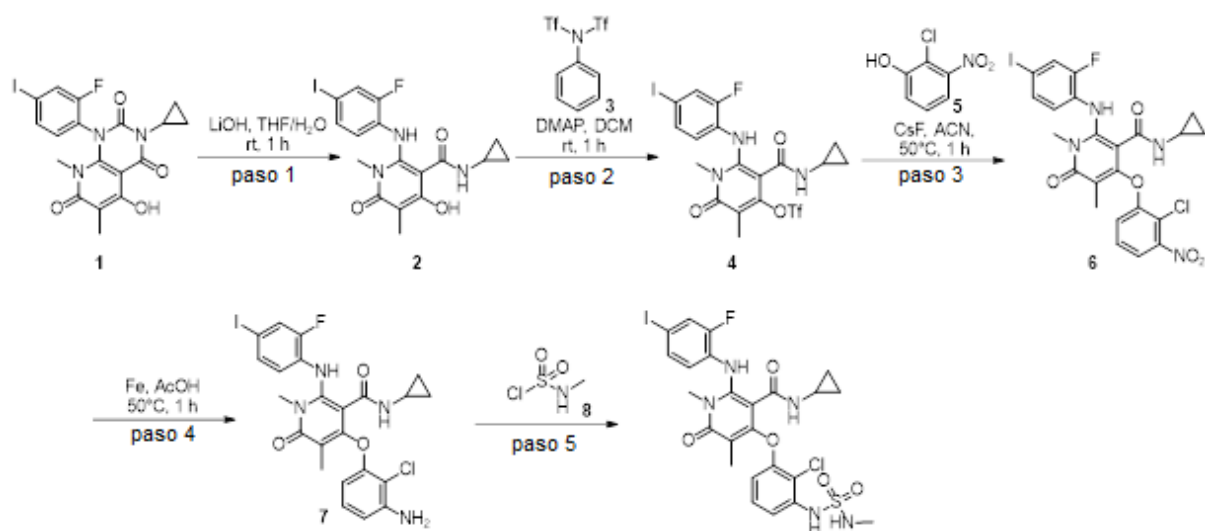
Tabla 6.

Compuesto	pMEK IC ₅₀ (nM)
I-1	A
I-2	A

5

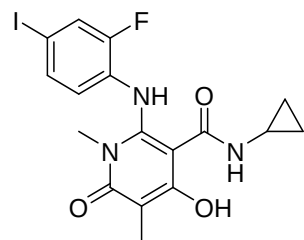
EJEMPLO 12: Síntesis de 4-{2-cloro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (I-2)

[0442] Síntesis alternativa de I-2.



10

Paso 1: N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida



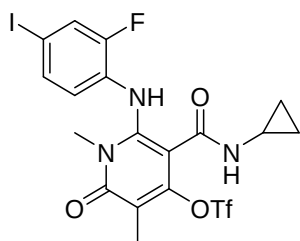
[0443] A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7-triona (8,0 g, 16 mmol, 1,0 eq) y LiOH.H₂O (6,9 g, 165 mmol, 10,0 eq) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota H₂O (100 ml) a temperatura

15

ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de aire y la reacción se controló mediante LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x100 ml), se secó en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con hexano (200 ml). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con hexano (2 x 30 ml). Esto resultó en N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (7,5 g, 99 %) como un sólido blanco.

[0444] ES-LCMS *m/z* 458 [M+H]⁺.

10 **Paso 2: trifluorometanosulfonato de 3-(ciclopropilcarbamoil)-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-4-ilo**

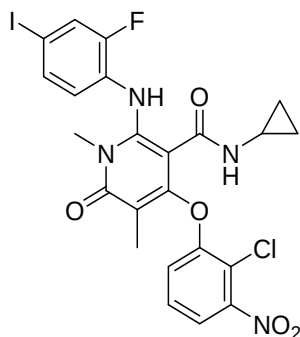


[0445] A una solución agitada de N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (7,2 g, 15 mmol, 1,0 eq) y DMAP (0,96 g, 7,8 mmol, 0,5 eq) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-trifluorometanosulfonilmetanosulfonamida (8,4 g, 23 mmol, 1,5 eq) en DCM (100 ml) a 0°C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La reacción se controló por LCMS. Una vez completada la reacción, se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / THF (3:1) para obtener trifluorometanosulfonato de 3-(ciclopropilcarbamoil)-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-4-ilo (8,0 g, 86 %) como un sólido blanco.

25 [0446] ES-LCMS *m/z* 590 [M+H]⁺.

[0447] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 6,62 - 6,54 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 0,59 - 0,45 (m, 2H), 0,26 - 0,13 (m, 2H).

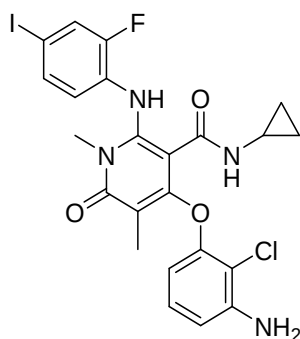
Paso 3: 4-(2-cloro-3-nitrofenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida



[0448] A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 3-(ciclopropilcarbamoil)-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-4-ilo (11,5 g, 19 mmol, 1,0 eq) y TEA (5,9 g, 58 mmol, 3,0 eq) en ACN (200 ml) se le añadió gota a gota 2-cloro-3-nitrofenol (6,8 g, 39 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (1:1) para obtener 4-(2-cloro-3-nitrofenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (6,8 g, 56 %) como un sólido blanco.

[0449] ES-LCMS *m/z* 613 [M+H]⁺.

Paso 4: 4-(3-amino-2-clorofenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida

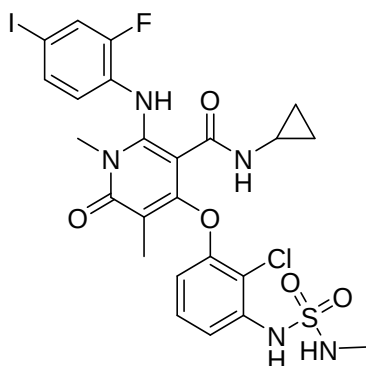


[0450] A una solución agitada de 4-(2-cloro-3-nitrofenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (8,0 g, 13 mmol, 1,0 eq) en AcOH

(50 ml) se le añadió Fe (7,3 g, 130 mmol, 10,0 eq) en porciones a 50 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C en atmósfera de aire. La reacción se controló por LCMS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto resultó en 4-(3-amino-2-clorofenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (6,5 g, 85 %) como un sólido blanco.

10 [0451] ES-LCMS *m/z* 583 [M+H]⁺.

Paso 5: 4-{2-cloro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida



15 [0452] A una solución agitada de 4-(3-amino-2-clorofenoxi)-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (6,5 g, 11 mmol, 1,0 eq) y piridina (3,4 g, 33 mmol, 3,0 eq) en DMF (80 ml) se le añadió gota a gota cloruro de N-metilsulfamoil (2,2 g, 16,7 mmol, 1,5 eq) en ACN (5 ml) a 0 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C en atmósfera de aire. La reacción se controló por LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El sólido se recogió por filtración y después se trituroó con éter isopropílico (100 ml). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración para obtener 4-{2-cloro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenoxi}-N-ciclopropil-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1,5-dimetil-6-oxopiridin-3-carboxamida (5,3 g, 71 %) como un sólido blanco.

[0453] ES-LCMS *m/z* 676,2 [M+H]⁺.

25 [0454] ¹H NMR (300 MHz, metanol-d₄) δ 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,24 -

2,10 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 0,52 - 0,43 (m, 2H), 0,09 - 0,03 (m, 2H).

EJEMPLO 13: Estudios farmacocinéticos

[0455] Se ensayaron compuestos ilustrativos para determinar sus propiedades farmacocinéticas en ratones usando protocolos de dosificación en casete. Los procedimientos de ensayo y los resultados se describen a continuación.

Parte I – Procedimientos para estudios farmacocinéticos en casete

[0456] Los estudios farmacocinéticos se realizaron usando protocolos de dosificación en casete, con compuestos de prueba administrados por cada ratón. Los grupos de tratamiento fueron 3 ratones (~6-8 semanas de edad, ~20-30 g de ratones macho Balb/c) por cada vía de administración. Los compuestos se formularon en DMSO al 5 % y PEG400 al 95 % con concentraciones finales de 0,5 mg/ml para dosificación IV y PO. Los compuestos se dosificaron a 2 mg/kg para dosificación IV y 5 mg/kg para dosificación PO. Se extrajeron muestras de sangre a las 0,083, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 horas después de la dosificación IV, y a las 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 horas después de la dosificación PO. Las muestras de sangre se centrifugaron a 4000 g durante 5 minutos a 4 °C para obtener muestras de plasma. Las muestras de plasma se diluyeron con un estándar interno que contenía acetonitrilo, se agitaron en un vórtex durante 30 segundos y después se centrifugaron a 4000 rpm durante 15 minutos a 4 °C. El sobrenadante se diluyó con agua y la concentración del compuesto se determinó mediante HPLC/MS/MS en comparación con los estándares de calibración de 0,5-1000 ng/ml.

Parte II – Resultados

[0457] Los resultados experimentales se proporcionan en la **Tabla 7**, a continuación. Cuando la ruta se enumera como "IV*", el compuesto se dosificó por IV a 1 mg/kg.

TABLA 7.

Núm. compuesto	Especie	Vía	Dosis (mg/kg)	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/min/kg)	AUC _{0-último} (ng*h/ml)	AUC _{0-inf} (ng*h/ml)
I-1	Ratón	PO	5	432	0,4	11,6			614	635

I-1	Ratón	IV	2			1,67	3,2	74,9	452	455
I-1	Rata	IV	0,2			2,4	4,2	31,9	100	107
I-2	Ratón	PO	5	1660	0,5	7,99			3956	4042
I-2	Ratón	IV	2			1,04	1,3	17,2	1939	1947
I-2	Rata	IV	1			4,22	2,2	16,6	1071	1077
I-37	Ratón	PO	5	1733	1,7	1,99			12898	12903
I-40	Ratón	PO	5	783	0,8	1,82			2751	2937
I-41	Ratón	PO	5	1263	0,5	1,62			3335	3472
I-42	Ratón	PO	5	418	0,4	1,11			506	511
I-42	Rata	IV	1			2,09	9,9	76,8	205	217
I-43	Ratón	PO	5	488	0,3	3,92			763	803
I-46	Ratón	PO	5	1427	0,6	2,8			3770	3799
I-46	Rata	IV	1			1,86	1	10,5	1546	1593
I-54	Ratón	PO	5	1670	0,5	1,6			4386	4541
I-55	Ratón	PO	5	801	0,4	1,58			1088	1094
I-64	Ratón	PO	5	231	0,8	2,1			492	505
I-112	Ratón	PO	5	979	1,3	2,27			5370	5830
I-133	Ratón	PO	5	41,2	0,2	0,4			27	28

EJEMPLO 14: Estudios de eficacia *in vivo* usando xenoinjertos humanos MIA PaCa-2 en ratones

[0458] La actividad antitumoral de los compuestos inhibidores de MEK se evaluó *in vivo* usando un xenoinjerto derivado de una estirpe celular humana cultivado a partir de la estirpe celular MIA PaCa-2 en ratones inmunodeficientes. Las células MIA PaCa-2 son una estirpe celular de tumor pancreático mutante K-Ras (G12C). Las estirpes de células tumorales se mantienen *in vitro* como cultivo monocapa en medio a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5 % en aire. Las células tumorales se subcultivan rutinariamente antes de la confluencia mediante tratamiento con tripsina-EDTA, sin exceder 4-5 pases. Las células que crecen en una fase de crecimiento exponencial se recogen para la inoculación de tumores. Se implantan células tumorales MIA PaCa-2 (1 x 10⁶ células) en ratones desnudos Nu/Nu por vía subcutánea en el flanco derecho con células tumorales en una mezcla 1:1 con matrigel. Se deja que los tumores crezcan hasta aproximadamente 250 mm³. En este momento, los ratones se asignan a grupos de modo que el volumen medio del tumor sea el mismo para

cada grupo de tratamiento (n = 8 ratones/grupo). Los compuestos se administran a los ratones portadores de tumores a través de sonda oral cada día a una dosis de 1 mg/kg. Después de 10 días de dosificación, cuando los tumores en los ratones de control con vehículo alcanzan el criterio de valoración ético (volumen medio del tumor > 1500 mm³), se sacrifican todos los ratones y se registran las mediciones finales. A lo largo del estudio, se registran el peso corporal del ratón y el volumen del tumor. La medición del tamaño del tumor se realiza dos veces por semana con un calibrador y se registra. El volumen del tumor (mm³) se estima mediante la fórmula: $TV = a \times b^2/2$, donde "a" y "b" son los diámetros largo y corto de un tumor, respectivamente.

[0459] Se demostró que el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) para los inhibidores de MEK ilustrativos, incluido el I-2, determinado el día 10, fue de 86,2 %, 96,2 % y 82,3 %. La pérdida de peso corporal promedio observada el día 10 para los inhibidores de MEK ilustrativos, incluido el I-2, fue de 5,5 %, 2,5 % y 3,8 %, respectivamente.

EJEMPLO 15: Estabilización del ensayo del complejo MEK1-CRAF

[0460] Se probaron compuestos inhibidores de MEK ilustrativos para determinar el efecto de los compuestos inhibidores de MEK en la estabilización del complejo MEK1-CRAF mediante la comparación de las constantes de disociación (K_D) de MEK1 y CRAF en ausencia y presencia de compuestos inhibidores de MEK ilustrativos.

Parte I. Procedimiento Experimental

[0461] Preparación de soluciones madre de reactivos 4x: todos los reactivos se diluyeron en amortiguador AlphaLISA. MEK1 se diluyó a 4 nM y las perlas donantes de quelatos de níquel y las perlas aceptoras de glutatión se diluyeron a 80 µg/ml. CRAF se diluyó a una concentración máxima de 160 nM, que posteriormente se diluyó a 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25 y 0,625 nM a través de diluciones en serie 1:2.

[0462] Se añadieron compuestos inhibidores de MEK ilustrativos (0, 0,01, 0,1 o 1 µM) a una 384-AlphaPlate (PerkinElmer, 6008350) mediante un dispensador de líquido digital (Tecan D300e) en función de un volumen total de 20 µl de la mezcla de reacción.

[0463] Se añadieron 5 µl de solución madre de MEK1 4x a los pocillos A1-P20 con pipetas multicanal. La placa se selló con cinta selladora de olefina transparente (Thermo Scientific, 232701), se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente

durante 30 minutos.

[0464] Se añadieron 5 μ l de solución madre CRAF 4 $\times$ a diferentes concentraciones o 5 μ l o 10 μ l de amortiguador AlphaLISA mediante pipetas multicanal. La placa se selló, se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

[0465] En primer lugar, se añadieron 5 μ l de perlas aceptoras de glutatión 4 $\times$ a todos los pocillos mediante pipetas multicanal. Posteriormente, la luz ambiental se ajustó a < 100 lux (fotómetro) antes de añadir 5 μ l de perlas donantes de quelatos de níquel 4 $\times$ a los mismos pocillos. A partir de este paso, la placa se recubrió con una cubierta de placas negra, se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

Parte II. Recopilación de datos

[0466] Los datos se recolectaron en un PHERAStar FSX (BMG LABTECH) usando el módulo AlphaLISA (excitación: 680 nm, emisión: 615 nm), con una ganancia de 3600. El tiempo de excitación fue de 0,30 segundos y la recopilación de datos comenzó después de un retraso de 0,04 segundos para un tiempo de integración total de 0,60 segundos.

Parte III. Análisis de datos

[0467] Los recuentos AlphaLISA individuales de pocillos con compuesto inhibidor de MEK ilustrativo se dividieron entre los recuentos AlphaLISA promedio de pocillos sin compuesto para obtener la relación señal/fondo de AlphaLISA (S/B). La constante de disociación (K_D) de MEK1-CRAF se calculó mediante el ajuste de la curva de regresión no lineal en el software GraphPad PRISM® 9.0.

Parte IV. Resultados

[0468] Los resultados experimentales se proporcionan en la **Tabla 8**, a continuación. Se calcularon las proporciones de K_D correspondientes de los compuestos (0,01, 0,1 o 1 μ M) con respecto a DMSO y se proporcionan en la **Tabla 8**, a continuación. El símbolo n representa el número de experimentos independientes realizados para cada compuesto inhibidor de MEK ilustrativo. Los datos de varios experimentos que usaron el mismo compuesto se promediaron y se trataron como un único valor (el compuesto I-1 tiene un n

de 3, el compuesto I-2 tiene un n de 7; el compuesto I-45 tiene un n de 3; el compuesto I-45 tiene un n de 3, el compuesto I-43 tiene un n de 3, el compuesto I-55 tiene un n de 3, el compuesto I-41 tiene un n de 3, el compuesto I-54 tiene un n de 3; y el compuesto I- 40 tiene un n de 3).

5

TABLA 8.

Compuesto núm.	Tratamiento (μ M)	K _D (nM)	Proporción K _D (promedio)	SD (Proporción K _D)
I-1	0	1,00	1,00	N/D
I-1	0,01	0,80	0,80	0,01
I-1	0,1	0,55	0,55	0,02
I-1	1	0,42	0,42	0,01
I-2	0	1,00	1,00	N/D
I-2	0,01	0,63	0,63	0,09
I-2	0,1	0,44	0,44	0,07
I-2	1	0,37	0,37	0,05
I-45	0	1,00	1,00	N/D
I-45	0,01	0,62	0,62	0,05
I-45	0,1	0,42	0,42	0,05
I-45	1	0,38	0,38	0,03
I-42	0	1,00	1,00	N/D
I-42	0,01	0,78	0,78	0,03
I-42	0,1	0,57	0,57	0,04
I-42	1	0,57	0,57	0,12
I-43	0	1,00	1,00	N/D
I-43	0,01	0,69	0,69	0,10
I-43	0,1	0,52	0,52	0,04
I-43	1	0,51	0,51	0,05
I-55	0	1,00	1,00	N/D
I-55	0,01	0,76	0,76	0,00

I-55	0,1	0,58	0,58	0,03
I-55	1	0,51	0,51	0,04
I-41	0	1,00	1,00	N/D
I-41	0,01	0,79	0,79	0,05
I-41	0,1	0,57	0,57	0,05
I-41	1	0,48	0,48	0,04
I-54	0	1,00	1,00	N/D
I-54	0,01	0,58	0,58	0,02
I-54	0,1	0,36	0,36	0,01
I-54	1	0,35	0,35	0,05
I-40	0	1,00	1,00	N/D
I-40	0,01	0,87	0,87	0,08
I-40	0,1	0,62	0,62	0,08
I-40	1	0,47	0,47	0,08

*N/D significa que no está determinado

EJEMPLO 16: Estudios de eficacia *in vivo* usando xenoinjertos humanos en ratones

- 5 [0469] La actividad antitumoral de compuestos inhibidores de MEK ilustrativos se evalúa *in vivo* usando xenoinjertos derivados de estirpes celulares humanas (CDX) cultivadas en ratones inmunodeficientes. Para estos estudios, se usan los modelos AsPC1 (estirpe celular pancreática con mutación KRAS G12D), NCI-H2122 (estirpe celular pulmonar con mutación KRAS G12C) y 5637 (estirpe celular de vejiga con amplificación CRAF). Además, se usan
- 10 modelos HCT-116 (estirpe celular colorrectal con mutación KRAS G13D), SKM-1 (estirpe celular de AML con mutación KRAS K117N) y OCI-AML-3 (estirpe celular de AML con mutación NRAS Q61L). Las estirpes de células tumorales (células AsPC-1, NCI-H2122, 5637 y HCT-116) se mantienen *in vitro* como cultivo monocapa en medio a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5 % en aire. Las estirpes celulares tumorales (células SKM-1 y OCI-
- 15 AML-3) se mantienen *in vitro* como una suspensión en medio a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5 % en aire. Las células tumorales se subcultivan rutinariamente antes de la confluencia mediante tratamiento con tripsina-EDTA, sin exceder 4-5 pases. Las células que crecen en una fase de crecimiento exponencial se recogen para la inoculación de tumores.

Los tumores AsPC1, NCI-H2122 y OCI-AML-3 se implantan en ratones desnudos Balb/c. Los tumores HCT-116 se implantan en ratones Nu/Nu. Los tumores 5637 y SKM-1 se implantan en ratones NOG. Cada ratón se inocula por vía subcutánea en el flanco derecho con células tumorales en una mezcla 1:1 con matrigel. Se deja que los tumores crezcan hasta aproximadamente 150-200 mm³. En este momento, los ratones se asignan a grupos de modo que el volumen medio del tumor sea el mismo para cada grupo de tratamiento. Los tratamientos con compuestos inhibidores de MEK se administran a los ratones portadores de tumores mediante alimentación forzada oral. A lo largo del estudio, se registran el peso corporal del ratón y el volumen del tumor. La medición del tamaño del tumor se realiza dos veces por semana con un calibrador y se registra. El volumen del tumor (mm³) se estima mediante la fórmula: $TV = a \times b^2/2$, donde "a" y "b" son los diámetros largo y corto de un tumor, respectivamente.

[0470] En el modelo de AsPC-1, el inhibidor de MEK ilustrativo I-2 se trató a 3 mg/kg cada día y se observó un porcentaje de TGI (inhibición del crecimiento tumoral) en el día 21 de 83,4 %. La ganancia de peso corporal promedio observada el día 21 fue de 2,4 %.

[0471] En el modelo de NCI-H2122, el inhibidor de MEK ilustrativo I-2 se trató a 3 mg/kg cada día y se observó un porcentaje de TGI en el día 31 de 104 %. La pérdida de peso corporal promedio observada el día 31 fue de 1,5 %.

[0472] En el modelo 5637, el inhibidor de MEK ilustrativo I-2 se trató a 3 mg/kg cada día y se observó un porcentaje de TGI en el día 21 de 111 %. La pérdida de peso corporal promedio observada el día 21 fue de 6,8 %.

[0473] En el modelo de HCT-116, el inhibidor de MEK ilustrativo I-2 se trató con 2 mg/kg cada día, 3 mg/kg cada dos días o 6 mg/kg cada dos días y se observaron porcentajes de TGI en el día 20 de 102,9 %, 98,1 % y 98 %, respectivamente. La ganancia de peso corporal media observada el día 20 fue de 4 %, 5,5 % y 12,1 %, respectivamente.

[0474] En el modelo de SKM-1, el inhibidor de MEK ilustrativo I-2 se trató a 1 mg/kg cada día, 3 mg/kg cada día o 6 mg/kg cada dos días y venetoclax se trató a 100 mg/kg cada día y se observaron porcentajes de TGI el día 22 de 97,7 %, 98,4 %, 96,2 % y 46,6 %, respectivamente. La pérdida de peso corporal medio observada el día 22 para el grupo de 3 mg/kg cada día fue de 1,2 %, mientras que se observó una ganancia de peso en los grupos de 1 mg/kg cada día, 6 mg/kg cada dos días y venetoclax (1,2 %, 3,9 y 7,5 %, respectivamente).

[0475] En el modelo de OCI-AML-3, el inhibidor de MEK ilustrativo I-2 se trató con 1 mg/kg cada día, 3 mg/kg cada día o 6 mg/kg cada dos días, y venetoclax se trató a 100 mg/kg cada día y se observaron porcentajes de TGI en el día 15 de 94,8, 98,6, 95,2 y 13 %, respectivamente. La pérdida de peso corporal media observada el día 15 para el grupo de 1 y 3 mg/kg cada día fue de 2,9 % y 7,8 %, respectivamente, mientras que se observó una ganancia de peso en los grupos de 6 mg/kg cada dos días y venetoclax (3,3 % y 8,3 %, respectivamente).

EJEMPLO 17: Ensayo para evaluar la estabilización de los complejos MEK1-BRAF y CRAF

[0476] Se probaron compuestos inhibidores de MEK ilustrativos para determinar el efecto de los compuestos inhibidores de MEK en la estabilización del complejo MEK1-CRAF mediante la comparación de las constantes de disociación (K_D) de MEK1 y CRAF en ausencia y presencia de compuestos inhibidores de MEK ilustrativos.

Parte I. Procedimiento Experimental

[0477] Preparación de soluciones madre de reactivos 4×: todos los reactivos se diluyeron en amortiguador AlphaLISA (HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, TRITON X-100 al 0,5 %, BSA al 0,5 % y AMP-PNP 200 nM). MEK1 se diluyó a 4 nM y las perlas donantes de quelatos de níquel y las perlas aceptoras de glutatión se diluyeron a 80 µg/ml. BRAF (433-726) y CRAF (306-648, Y340D, Y341D) marcados con GST se diluyeron a una concentración máxima de 160 nM, que posteriormente se diluyeron a 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, y 0,625 nM a través de diluciones en serie 1:2.

[0478] Se añadieron compuestos inhibidores de MEK ilustrativos (0, 0,01, 0,1 o 1 µM) a una 384-AlphaPlate (PerkinElmer, 6008350) mediante un dispensador de líquido digital (Tecan D300e) en función de un volumen total de 20 µl de la mezcla de reacción.

[0479] Se añadieron 5 µl de solución madre de MEK1 4× a los pocillos A1-P20 con pipetas multicanal. La placa se selló con cinta selladora de olefina transparente (Thermo Scientific, 232701), se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

[0480] Se añadieron a las placas 5 µl de solución madre BRAF o CRAF 4× a diferentes concentraciones o 10 µl de amortiguador AlphaLISA (fondo). La placa se selló, se centrifugó

a 1000 rpm durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

[0481] En primer lugar, se añadieron 5 μ l de perlas aceptoras de glutatión 4 $\times$ a todos los pocillos mediante pipetas multicanal. Posteriormente, la luz ambiental se ajustó a < 100 lux (fotómetro) antes de añadir 5 μ l de perlas donantes de quelatos de níquel 4 $\times$ a los mismos pocillos. A partir de este paso, la placa se recubrió con una cubierta de placas negra, se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

Parte II. Recopilación de datos

[0482] Los datos se recolectaron en un PHERAStar FSX (BMG LABTECH) usando el módulo AlphaLISA (excitación: 680 nm, emisión: 615 nm), con una ganancia de 3600. El tiempo de excitación fue de 0,30 segundos y la recopilación de datos comenzó después de un retraso de 0,04 segundos para un tiempo de integración total de 0,60 segundos.

Parte III. Análisis de datos

[0483] Los recuentos AlphaLISA individuales de pocillos con compuesto inhibidor de MEK ilustrativo se dividieron entre los recuentos AlphaLISA promedio de pocillos sin compuesto para obtener la relación señal/fondo de AlphaLISA (S/B). La constante de disociación (K_D) de MEK1-BRAF o MEK1-CRAF se calculó mediante el ajuste de la curva de regresión no lineal en el software GraphPad PRISM® 9.0.

Parte IV. Resultados

[0484] Los resultados experimentales que muestran las proporciones KD medias de MEK1-BRAF o MEK1-CRAF en ausencia y presencia de compuestos inhibidores de MEK ilustrativos, tal como I-2, se proporcionan en la **Tabla 9**, a continuación. Se calcularon las proporciones de KD correspondientes de los compuestos (0,01, 0,1 o 1 μ M) con respecto a DMSO y se proporcionan en la **Tabla 9**, a continuación. Los datos demuestran que I-2 estabiliza el complejo MEK-RAF en una conformación inactiva, bloqueando la hélice α C de MEK en una forma inactiva.

TABLA 9

RAF	Compuesto	Media ($K_{D,I-2}/K_{D,DMSO}$)	SD ($K_{D,I-2}/K_{D,DMSO}$)
BRAF (n=9)	0 μ M I-2 (DMSO)	1,00	/
	0,01 μ M I-2	0,86	0,09
	0,1 μ M I-2	0,78	0,08
	1 μ M I-2	0,66	0,13
CRAF (n=7)	0 μ M I-2 (DMSO)	1,00	/
	0,01 μ M I-2	0,63	0,09
	0,1 μ M I-2	0,44	0,07
	1 μ M I-2	0,37	0,05

EJEMPLO 18: Prueba de cinética de unión del ensayo de resonancia de plasmones superficiales (SPR)

- 5 [0485] La cinética de unión de los compuestos inhibidores de MEK ilustrativos, I-2 y avutometinib (VS6766) a MEK1 no fosforilado se probó y comparó usando SPR.

Parte I: Procedimientos Experimentales

- [0486] Los experimentos de cinética de unión se realizaron en Biacore S200 (Cytiva). MEK1 biotinilada y sin fosforilar se diluyó a 1 μ M con amortiguador A SPR (Tris-HCl 50 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, MgCl₂ 10 mM) y se inmovilizó en el chip sensor CAP, con 300 segundos de inyección del reactivo de captura de biotina seguido de 900 segundos de inyección de MEK1 1 μ M, ambos a un caudal de 2 μ l/min, para alcanzar un nivel de inmovilización de 2500-3000 RU.

- [0487] Los compuestos inhibidores de MEK ilustrativos, I-2 y avutometinib (VS6766) se diluyeron a una concentración de 0,411, 1,23, 3,70, 11,1, 33,3, 100 nM en amortiguador B SPR (Tris-HCl 50 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, 10 mM de MgCl₂, 50 μ M de ATP, 1 mM de DTT y DMSO al 2 %) e inyectados sobre el chip en un modo cinético de ciclo único (SCK) con amortiguador B SPR como amortiguador de la corrida, a un caudal de 30 μ l/min y con un tiempo de encendido de 90 segundos y un tiempo de apagado de 1200 segundos (I-2) o 600 segundos (avutometinib (VS6766)).

- [0488] Los sensogramas resultantes fueron doblemente referenciados, calibrados con DMSO y ajustados para obtener parámetros cinéticos de unión de compuestos en el

software de evaluación Biacore S200 usando el modelo de unión 1:1 y teniendo en cuenta el desplazamiento superficial.

Parte II. Resultados

[0489] Los resultados de los ensayos descritos anteriormente se muestran en la **Tabla 10** y demuestran que I-2 se une a MEK con una cinética de disociación mucho más lenta en comparación con avutometinib (VS-6766).

Tabla 10

Compuesto	$k_{\text{asociación}} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$	$k_{\text{disociación}} (\text{s}^{-1})$	$K_D (\text{nM})$
I-2	8,24 E+04	6,09 E-04	7,39
Avutometinib (VS6766)	1,69 E+05	7,08 E-03	41,8

[0490] El efecto de estabilización de I-2 y avutometinib (VS6766) en el complejo MEK1-CRAF se probó y comparó usando SPR.

Parte I: Procedimientos Experimentales

[0491] Los experimentos se realizaron en Biacore S200 (Cytiva). MEK1 biotinilada y sin fosforilar se diluyó a 0,1 μM con amortiguador C SPR (Tris-HCl 20 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, MgCl_2 10 mM) y se inmovilizó en el chip sensor SA para alcanzar un nivel de inmovilización de 60-100 RU.

[0492] CRAF no marcado (306-648, Y340D, Y341D) se diluyó a una concentración de 3,75, 7,5, 15, 30, 60, 120 nM, e I-2 y avutometinib (VS6766) se diluyeron a 50 nM en amortiguador D SPR (Tris-HCl 20 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, MgCl_2 10 mM y DMSO al 1 %). En primer lugar se inyectó I-2 o avutometinib (VS6766) sobre la superficie del chip a 30 $\mu\text{l}/\text{min}$ con un tiempo de encendido de 60 segundos y un tiempo de apagado de 0 segundos, seguido de una inyección de CRAF en un modo cinético de ciclo único (SCK), a un caudal de 30 $\mu\text{l}/\text{min}$ y con un tiempo de encendido de 60 segundos y un tiempo de apagado de 900 segundos.

[0493] Los sensogramas resultantes fueron doblemente referenciados y ajustados para obtener parámetros cinéticos de la formación del complejo MEK1-CRAF en presencia de compuestos inhibidores de MEK ilustrativos en el software de evaluación Biacore S200 usando el modelo de reacción de dos estados.

Parte II. Resultados

[0494] Los resultados de los ensayos descritos anteriormente se muestran en la **Tabla 11** y demuestran que I-2 induce un complejo MEK-CRAF más estable en comparación con avutometinib (VS-6766).

Tabla 11

Compuesto	K _D (nM)	k _{asociación,1} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _{disociación,1} (s ⁻¹)	k _{asociación,2} (s ⁻¹)	k _{disociación,2} (s ⁻¹)
I-2	0,144	1,16 E+6	6,28 E-3	2,41 E-3	6,59 E-5
avutometinib (VS6766)	2,22	1,64 E+6	1,52 E-2	1,26 E-3	3,94 E-4

5

EJEMPLO 19: Estabilización de ARAF-, BRAF- y CRAF-MEK en células

[0495] La estabilización de ARAF, BRAF y CRAF en complejo con MEK en inmunoprecipitados de MEK aislados de lisados celulares. Para estos estudios, se usaron modelos de HCT-116 (estirpe celular colorrectal con mutación KRAS G13D), SKMEL-2 (estirpe celular de melanoma con mutación NRAS Q61K), HT-29 (estirpe celular colorrectal con mutación BRAF de Clase I), NCI-H1755 (estirpe celular de cáncer de pulmón con mutación BRAF de Clase II) y NCI-H1666 (estirpe celular de cáncer de pulmón con mutación BRAF de Clase III). Las estirpes de células tumorales se mantienen *in vitro* como cultivo monocapa en medio a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5 % en aire. Las estirpes celulares se tratan con inhibidores de MEK ilustrativos a una concentración de 3 nM durante 4 horas. Las células se lisan y MEK se inmunoprecipita a partir de los lisados durante la noche. Los inmunoprecipitados desnaturalizados se procesan en SDS-PAGE, se transfieren a membranas de nitrocelulosa y se detectan los ARAF, BRAF o CRAF asociados mediante análisis de inmunoelectrotransferencia. La estabilización se definió como una inducción >1,5 veces de la interacción RAF-MEK sobre el control de vehículo.

[0496] La asociación de ARAF con MEK en células HCT-116 y NCI-H1755 mejoró después de 4 horas de tratamiento con el inhibidor de MEK ilustrativo, I-2. La asociación BRAF-MEK natural aumentó en células HCT-116 y SKMEL-2, mientras que la interacción BRAF-MEK mutante mejoró en HT-29 (BRAF de Clase I), NCI-H1755 (BRAF de Clase II) y NCI-H1666 (BRAF de Clase III) después del tratamiento con inhibidor de MEK ilustrativo, I-2. Se observó estabilización de MEK-CRAF inducida por el inhibidor de MEK en células HCT-116 y NCI-H1666 con inhibidor de MEK ilustrativo, I-2.

25

EJEMPLO 20: Sensibilidad al inhibidor de MEK en *KRAS*, *NRAS* y *BRAF* de Clase I y III mutantes y estirpes celulares alteradas por *CRAF*.

[0497] Se sembraron durante la noche en placas de 386 pocillos 240 estirpes celulares representativas de múltiples indicaciones de cáncer con alteraciones conocidas en la vía de MAPK, incluidas las mutaciones *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *NF1*, *EGFR*, *BRAF* y *CRAF*, y después se trataron con una dosis de respuesta de 9 puntos de inhibidores de MEK ilustrativos (dosis inicial de 100 nM y dilución de 3 veces) durante 5 días. La viabilidad celular se determinó usando un ensayo Cell Titer Glo (CTG). Se calculó el porcentaje de inhibición para todos los compuestos que utilizaban tratamiento con estaurosporina (1000 nM) como medida de la inhibición máxima. Los valores de IC_{50} y del área bajo la curva (AUC) se determinaron ajustando una curva de cuatro parámetros de pendiente variable a la relación de concentración de compuesto con respecto al porcentaje de inhibición.

[0498] En comparación con las estirpes celulares *RAS/RAF* naturales, se observó una mayor sensibilidad a los inhibidores de MEK, tal como I-2, en estirpes celulares con mutaciones *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* de Clase I y III, así como alteraciones *CRAF* (tanto mutaciones como fusiones *CRAF*). Las estirpes celulares con mutaciones *PIK3CA*, *PTEN*, *NF1*, *EGFR* y *HRAS* mostraron una sensibilidad a la inhibición de MEK similar a la de las estirpes celulares *RAS/RAF* naturales.

EJEMPLO 21: Evaluación de combinaciones de fármacos inhibidores de MEK *in vitro*

[0499] La sinergia de combinación entre el inhibidor de MEK ilustrativo, I-2, y *KRAS* G12C, Pan-*RAF*, *SOS1*, *SHP2*, *PI3Ka* y *mTOR*, y un anticuerpo monoclonal con respecto a *EGFR* se evaluó en estirpes celulares de cáncer. Las células se sembraron en placas de 384 pocillos y se trataron con dosis crecientes del inhibidor de MEK ilustrativo, I-2, (dosis máxima de 100 nM, dilución de 10 veces) e inhibidor combinado (dosis máxima de 1000 nM, dilución de 3 veces) durante 5 días. La viabilidad celular se determinó mediante el ensayo Cell Titer Glo. La suma de Loewe normalizada de las puntuaciones de sinergia para las combinaciones se determinó mediante el software ComBenefit (Di Veroli GY *et al.* Combeneft: una plataforma interactiva para el análisis y la visualización de combinaciones de fármacos. Bioinformatics 2016). Una suma de Loewe normalizada de la puntuación de sinergia de > 10 se consideró sinérgica, < 10, pero > -10 aditiva y < -10 antagonista. Los resultados experimentales para todas las combinaciones se proporcionan en la **Tabla 12**.

Tabla 12

Diana de combinación	Inhibidor	Estirpes celulares	Puntuación de sinergia de Loewe > 10
KRAS G12C	Sotorasib	NCI-H358, NCI-H1373,	4/5 estirpes celulares
	Adagrasib	NCI-H2122, MiaPACA2, NCI-H2030	4/5 estirpes celulares
Pan-RAF	LXH254	AsPC-1, HPAF, MiaPACA2, NCI-H1373, NCI-H2122, PANC03276	6/6 estirpes celulares
	Lifirafenib	NCI-H358, NCI-H1373, NCI-H2122	3/3 estirpes celulares
SOS1	BI3406	AsPC-1, HPAF, MiaPACA2, NCI-H1373, NCI-H2122, PANC03276	4/6 estirpes celulares
SHP2	RMC-4550	AsPC-1, HPAF, MiaPACA2, NCI-H1373, NCI-H2122, PANC03276	3/6 estirpes celulares
PI3K α	Inavolisib	AsPC-1, HPAF, MiaPACA2, NCI-H1373, NCI-H2122, PANC03276	5/6 estirpes celulares
mTOR	Everolimus	AsPC-1, HPAF, MiaPACA2, NCI-H1373, NCI-H2122, PANC03276	5/6 estirpes celulares
EGFR	Cetuximab	HCA7, HCT-116,	6/8 estirpes celulares

		SW620, SW48, CACO2, DLD-1, RKO, HT-29	
--	--	---	--

[0500] Si bien se describen varias modalidades de la presente descripción, es evidente que los ejemplos básicos pueden modificarse para proporcionar otras modalidades que utilicen los compuestos y métodos de la presente descripción. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente descripción se definirá por la solicitud y las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las modalidades específicas que se han representado a modo de ejemplo.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0501] La descripción completa de cada uno de los documentos de patente y artículos científicos a los que se hace referencia en el presente documento se incorpora por referencia para todos los fines.

EQUIVALENTES

[0502] La descripción podrá materializarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o características esenciales de esta. Por lo tanto, las modalidades anteriores deben considerarse ilustrativas en todos los aspectos en lugar de limitar la descripción descrita en el presente documento. Por lo tanto, el alcance de la descripción está indicado por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior, y se pretende que todos los cambios que se encuentran dentro del significado y el rango de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en estas.