

COMPUESTOS DE PIRIDO[4,3-D]PIRIMIDINA**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirido[4,3-d]pirimidina como inhibidores del oncogén viral del sarcoma de rata de Kirsten (KRAS). La invención también se refiere a la preparación de los compuestos y de los intermedios usados en la preparación, las composiciones que contienen los compuestos, y los usos de los compuestos para el tratamiento de enfermedades
10 relacionadas con KRAS tales como cánceres.

 KRAS, HRAS (Virus del sarcoma de rata de Harvey) y NRAS (Homólogo del oncogén viral RAS de neuroblastoma) pertenecen a un grupo de GTPasas que son críticas en la supervivencia y proliferación de las células a través de complejas cascadas de señalización. Los genes RAS mutados se encuentran en
15 aproximadamente el 30 % de todos los cánceres (Hyun et al 2021 Int. J. Mol. Sci. 22 (22), 12142). KRAS es la isoforma RAS mutada con mayor frecuencia en las células cancerosas (hasta el 85 %), lo que conduce al desarrollo de cánceres como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el cáncer colorrectal y el cáncer de páncreas que, colectiva e individualmente, tienen importantes necesidades médicas no
20 cubiertas para los pacientes afectados. Las mutaciones en KRAS se observan ampliamente en el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). Se han observado mutaciones en KRAS en el 30 % de los casos de NSCLC, que es la forma principal (80 %) de cáncer de pulmón. Las mutaciones de KRAS observadas en el NSCLC incluyen un 39 % de G12C, un 18–21 % de G12V y un 17–18 % de G12D. Las mutaciones de
25 KRAS se dan en el 35–45 % de los cánceres de colon, lo que provoca resistencia a los fármacos.

 Durante décadas se han buscado inhibidores de KRAS, y los avances más recientes han sido la aprobación de sotorasib y los posteriores compuestos dirigidos a KRAS G12C en ensayos (Palmer et al 2021 NPJ Precision Oncology, 5, 98). El
30 Sotorasib se dirige específicamente a las mutaciones en KRAS mediante la modificación covalente de la cisteína mutante en la posición 12. Por esta razón, sotorasib y otros inhibidores de KRAS conocidos actualmente que se basan en el mismo mecanismo de acción pueden tener un ámbito de tratamiento limitado y ser de uso limitado cuando se consideran otras mutaciones importantes de KRAS como
35 G12V y G12D.

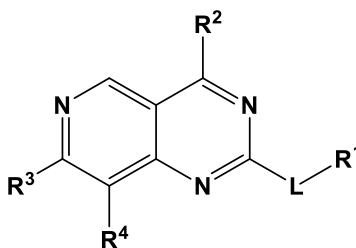
Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de nuevos inhibidores de KRAS que puedan utilizarse para el tratamiento de un abanico más amplio de cánceres.

5

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona, en parte, compuestos de la Fórmula (I) a la Fórmula (VII), sales farmacéuticamente aceptables de estos. Los compuestos de la presente invención pueden inhibir las actividades de todos los receptores KRAS G12C, KRAS G12D y KRAS G12V, y pueden ser útiles en el tratamiento, prevención, supresión y mejora de enfermedades tales como cánceres, trastornos y afecciones mediadas por cualquiera de los receptores KRAS G12C, KRAS G12D y KRAS G12V, o una combinación de estos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden los compuestos o sales de la invención, solos o en combinación con agentes terapéuticos anticancerígenos adicionales. La presente invención también proporciona, en parte, métodos para preparar tales compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de la invención, y métodos de uso de lo anterior. Esta síntesis se proporciona para introducir una selección de conceptos de forma simplificada que se describen a continuación en la descripción detallada. Esta síntesis no pretende identificar características clave o esenciales de la materia reivindicada, ni pretende utilizarse de forma aislada como ayuda para determinar el ámbito del objeto reivindicado.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



25

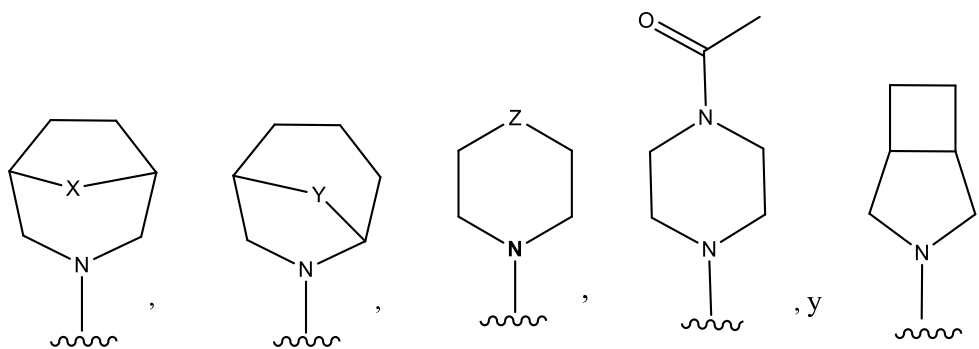
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4-12 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ o el heterocicloalquilo de 4-12 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CN,

halógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃;

R² se selecciona del grupo que consiste en:



5 en donde R² está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₂OH, -CN, -CH₂CN, halógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃;

10 R³ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 4-12 miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro átomos de N, en donde el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alquinilo C₂-C₃;

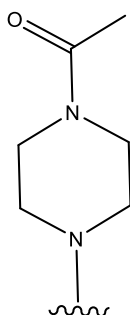
R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

15 L es un enlazador que comprende uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NR⁵- y -CR⁶R⁷-;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₃;

X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S, -SO₂- y alquilenos C₁-C₂; y

20 Z es un enlace, alquilenos C₁-C₂, O, S o -SO₂-, en donde cuando Z es O, R² está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₂OH, -CN, -CH₂CN, halógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃,



en donde cuando R² es que comprende un anillo piperazinilo, el

anillo piperazinilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₂OH, -CN, -CH₂CN, halógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃.

Se describen a continuación formas de realización de la invención donde, por conveniencia, la Forma de Realización 1 (E1) es idéntica a la forma de realización de la Fórmula (I) proporcionada con anterioridad.

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son solo ejemplificativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, como se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** proporciona los resultados del estudio PK en ratones que muestran las concentraciones plasmáticas no ligadas del Ejemplo 33 en el plasma de ratones NSG hembra tras la dosificación oral de ratones NSG hembra a 100 mg/kg (n = 3, media +/- SD). La solución del Ejemplo 33 se preparó usando una formulación basada en Pluronic [2,5 % (p/v) Pluronic F-68 (Poloxamer 188)], y los brazos de suspensión tanto del Ejemplo 33 como del Ejemplo 34 se prepararon usando una formulación de metilcelulosa al 0,5 % (p/v).

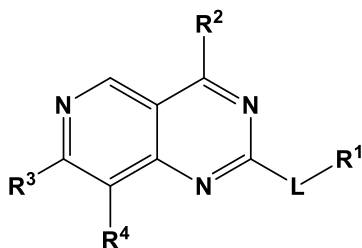
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las formas de realización de la invención y los Ejemplos incluidos en la presente. Debe entenderse que esta invención no se limita a métodos sintéticos específicos de preparación que, por supuesto, pueden variar.

También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente es solo para describir formas de realización específicas y no pretende ser limitativa.

E1 Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente.

E2 Un compuesto de la Fórmula (I-a)

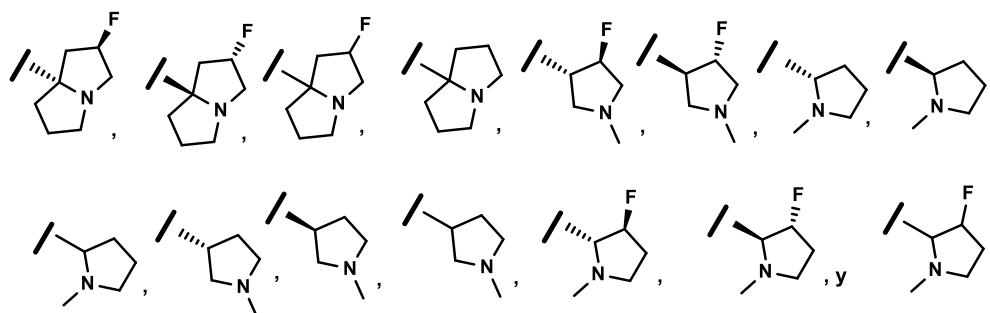


(I-a)

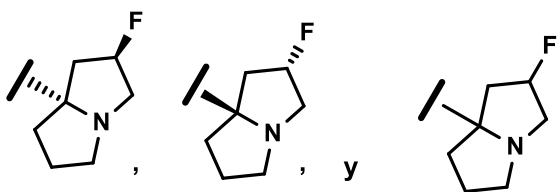
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:
- R^1 es cicloalquilo C_3-C_{10} o heterocicloalquilo de 4-12 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, en donde el cicloalquilo C_3-C_{10} o el heterocicloalquilo de 4-12 miembros está
- 5 cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CN, halógeno, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , y alcoxi C_1-C_3 ;
- R^2 es un heterocicloalquilo de 4-12 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, en donde el
- 10 heterocicloalquilo de 4-12 miembros tiene uno y sólo un nitrógeno como un miembro del anillo que está directamente unido al núcleo de pirido[4,3-*d*]pirimidina de la Fórmula (I-a), en donde el heterocicloalquilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₂OH, -
- 15 CN, -CH₂CN, halógeno, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , y alcoxi C_1-C_3 , y cuando R^2 es un anillo morfolinilo, el anillo morfolinilo es sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₂OH, -CN, -CH₂CN, halógeno, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , y alcoxi C_1-C_3 ;
- 20 R^3 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 4-12 miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro átomos de N, en donde el arilo C_6-C_{10} o el heteroarilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , y alquinilo
- 25 C_2-C_3
- R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3 ;
- L es un ligador que comprende uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente del grupo que cosiste en -O-, -S-, -NR⁵-, y -CR⁶R⁷-; y
- R^5 , R^6 , y R^7 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_3 .
- 30 E3 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E1 o forma de realización E2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es -O-CH₂-.
- E4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es
- 35 heterocicloalquilo de 5-8 miembros que comprende un N como único

heteroátomo, y el heterocicloalquilo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₃.

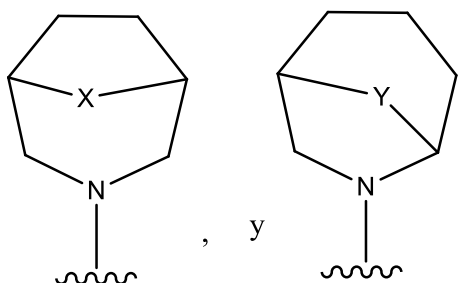
- E5
5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



- E6
10 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



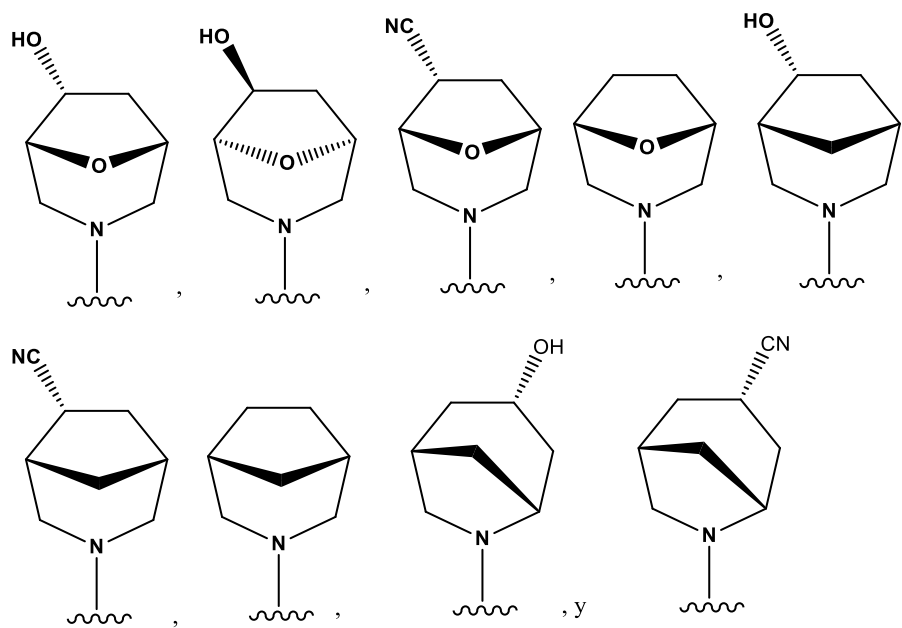
- E7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en:



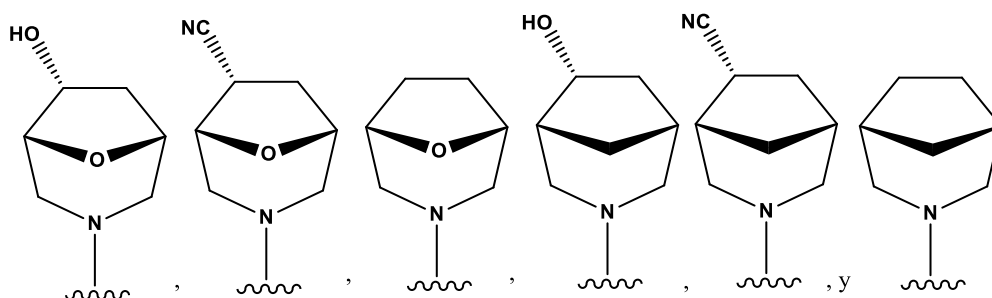
15

en donde X e Y son cada uno independientemente O -CH₂-, y R² está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -CN.

- E8
20 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en:

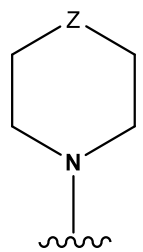


- E9 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



5

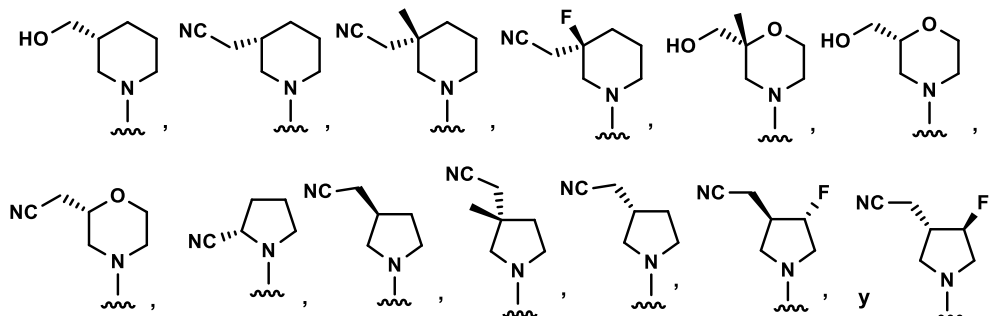
- E10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es



en donde Z es un enlace, $-\text{CH}_2-$, u O, en donde R^2 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, y cuando Z es O, R^2 es sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, fluoroalquilo

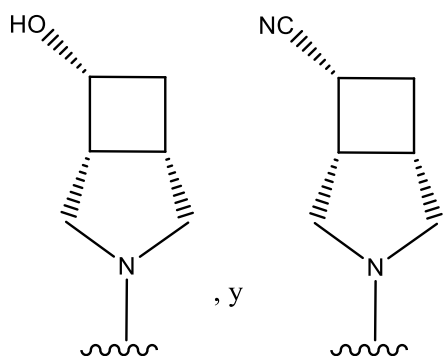
C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃.

- E11 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en:



5

- E12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en:



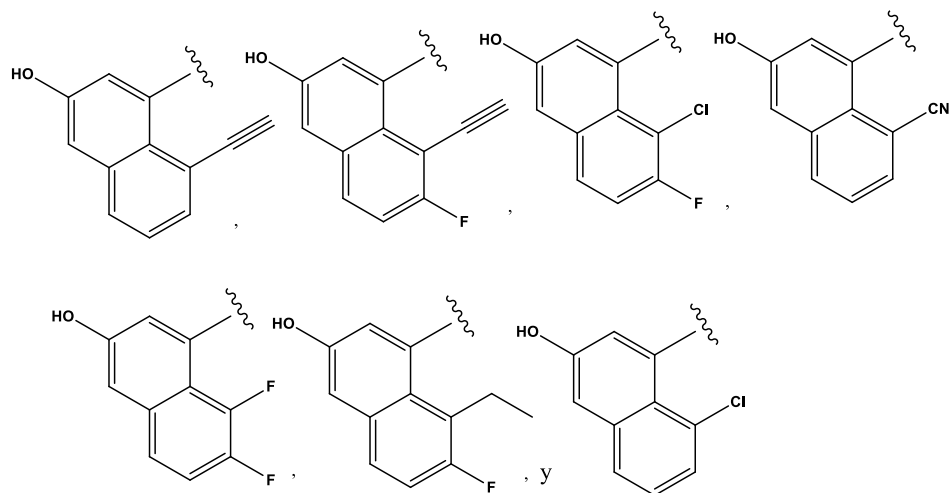
- 10 E13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ es un arilo C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo bicíclico de 4-12 miembros, y en donde R³ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, y alquinilo C₂-C₃.

15

- E14 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ es naftilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, y alquinilo C₂-C₃.

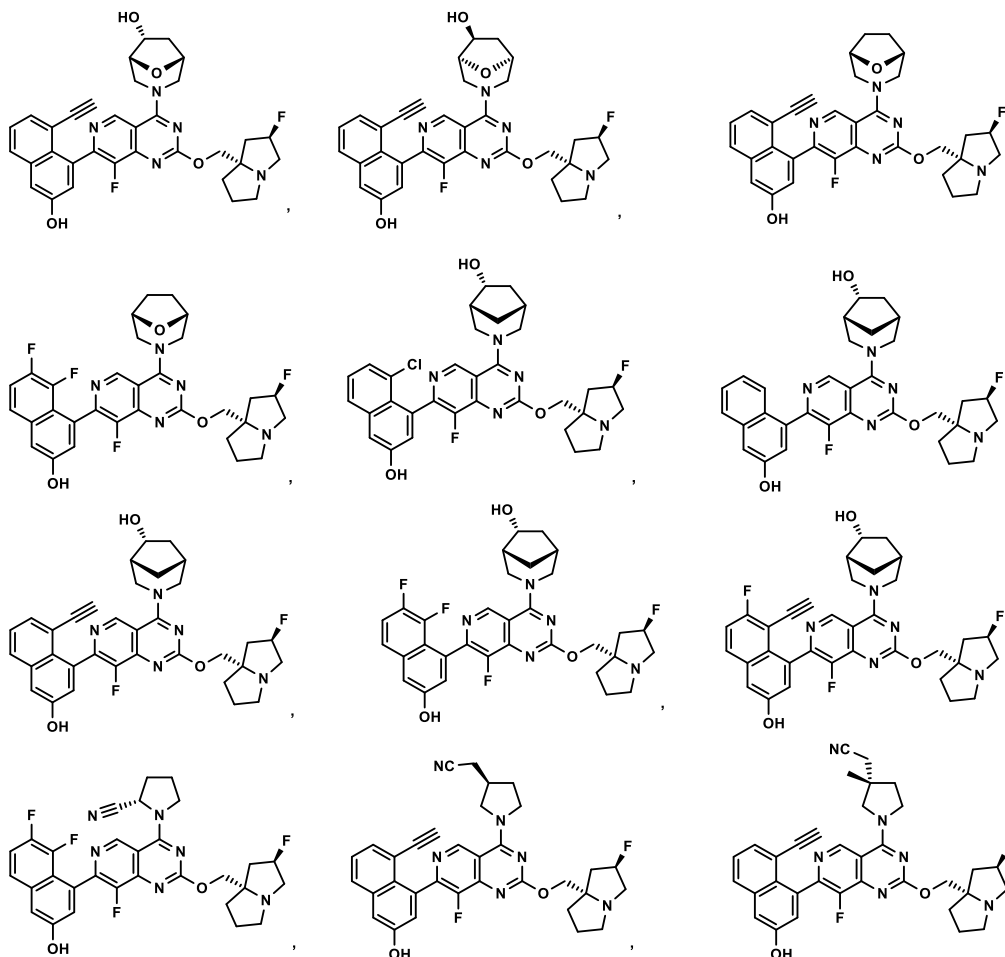
20

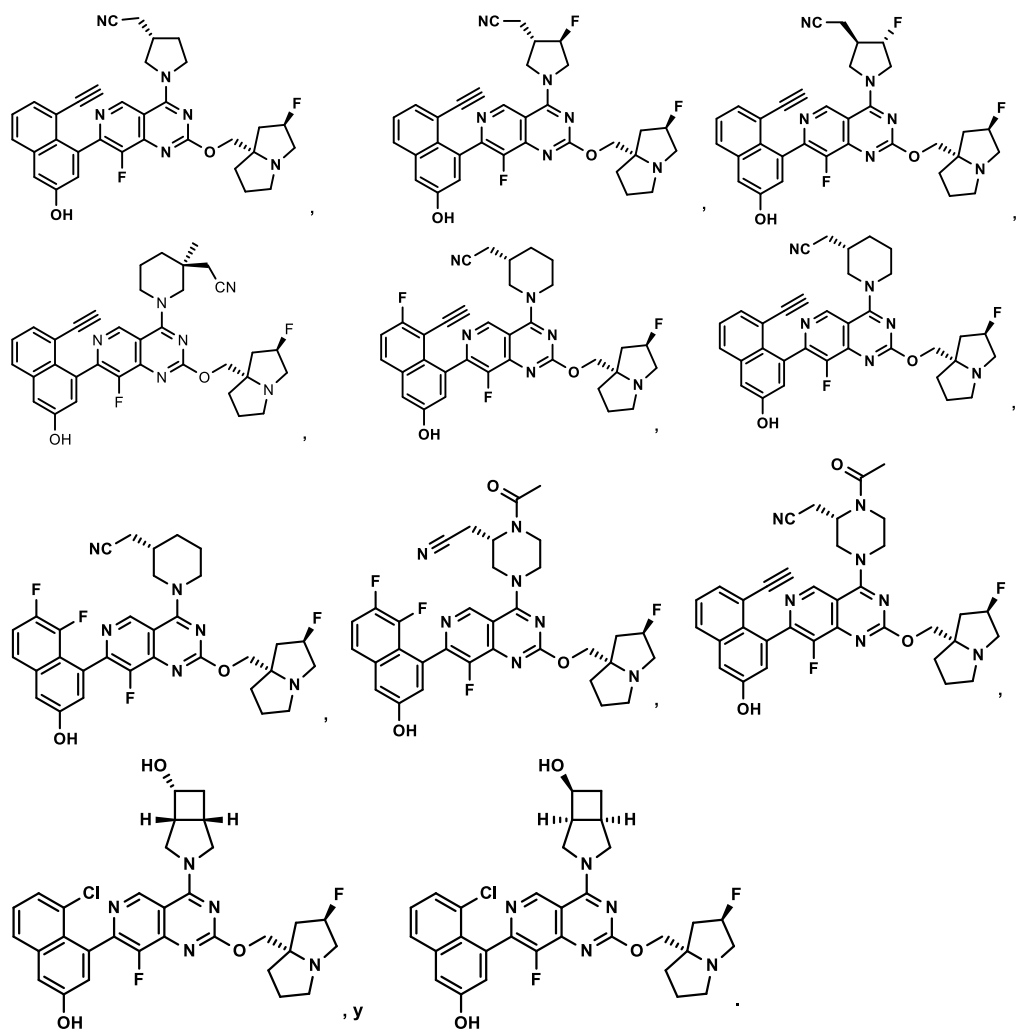
- E15 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E14, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en:



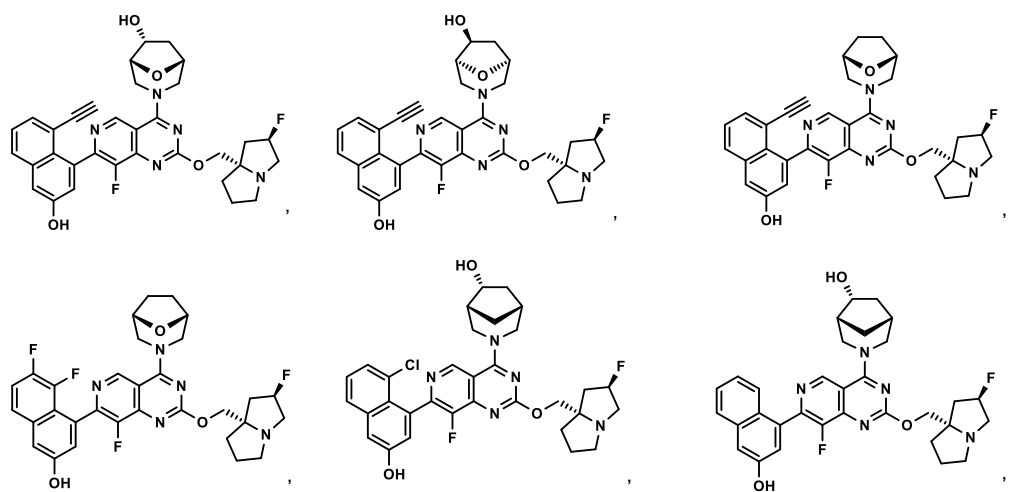
E16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es Cl o F.

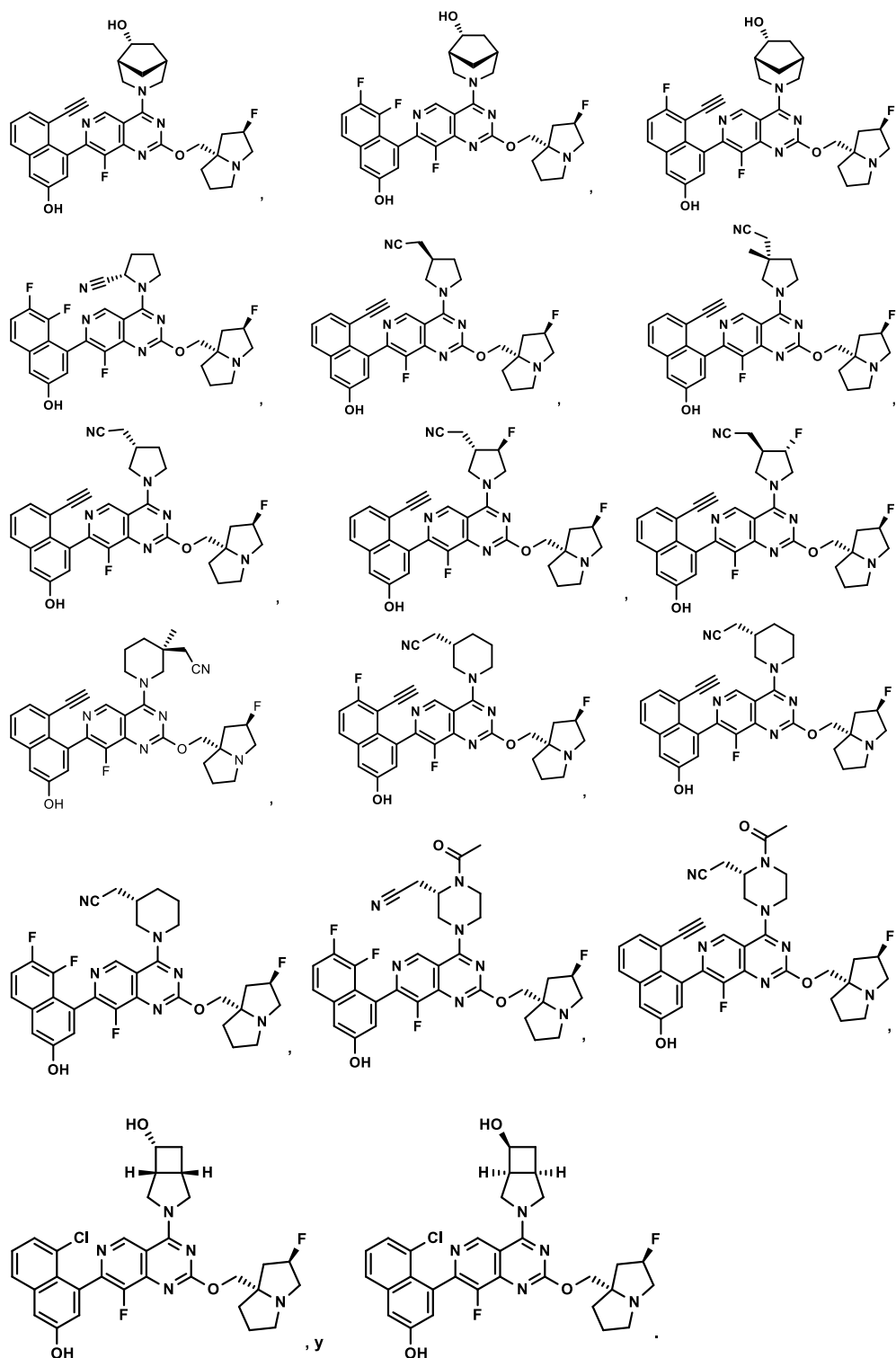
E17 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1-E16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





- 5 E18 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E17, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





5

10

- E19 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- E20 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo

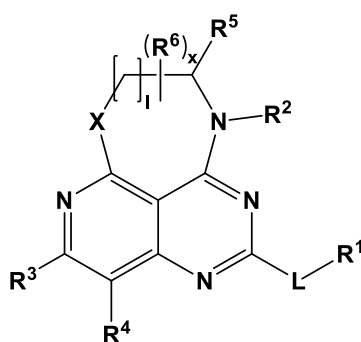
- con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 5 E21 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como agente único.
- 10 E22 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico anticanceroso adicional.
- 15 E23 Un método para tratar el cáncer de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E20 a E22, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.
- E24 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.
- 20 E25 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- E26 Un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la forma de realización E25, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.
- 25 E27 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- E28 Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de acuerdo con la forma de realización E27, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.
- 30 E29 Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por la inhibición de los receptores KRAS G12C, KRAS G12D, y KRAS G12V en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesita un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente
- 35

aceptable de este, en una cantidad que es eficaz para tratar el trastorno.

E30 Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E1 a E18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

E31 Una composición farmacéutica que comprende la combinación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización E30 y al menos un excipiente.

E32 Un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

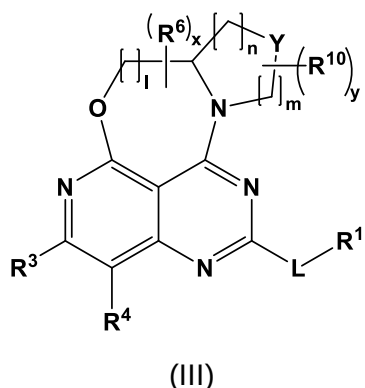
R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4-12 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CN, halógeno, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃;

R² es H o se selecciona del grupo que consiste en -(alquilenos C₁-C₆)-OH, -(alquilenos C₁-C₆)-CN, -(alquilenos C₁-C₆)-SH, -(alquilenos C₁-C₃)-S-(alquilo C₁-C₃), -(alquilenos C₁-C₃)-(S=O)-(alquilo C₁-C₃), -(alquilenos C₁-C₃)-(SO₂)-(alquilo C₁-C₃), alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluorocicloalquilo C₃-C₆, y alcoxi C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CN, -NH₂, -SH, -(alquilenos C₁-C₄)-CN, -(alquilenos C₁-C₄)-OH, halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃;

R³ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 4-12 miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro átomos de N, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y alquinilo C₂-C₃, cuando R³ es sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃, los dos

- grupos alquilo C₁-C₃ puede unirse para formar un anillo de 3-6 miembros fusionado a dicho arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 4-12 miembros;
- R⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₃, o fluoroalquilo C₁-C₃;
- R⁵ es H, -OH, halógeno, -NH₂, CN, o seleccionado del grupo que consiste en -
- 5 (alquilenos C₁-C₆)-OH, -(alquilenos C₁-C₆)-CN, -(alquilenos C₁-C₆)-SH, -(alquilenos C₁-C₃)-S-(alquilo C₁-C₃), -(alquilenos C₁-C₃)-(S=O)-(alquilo C₁-C₃), -(alquilenos C₁-C₃)-(SO₂)-(alquilo C₁-C₃), alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluorocicloalquilo C₃-C₆, y alcoxi C₁-C₆ cada uno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
- 10 que consiste en -OH, -CN, -NH₂, -SH, -(alquilenos C₁-C₄)-CN, halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃; o alternatively, R⁵ y el carbono al que está unido R⁵, y R² y el nitrógeno al que está unido R² juntos para formar un heterocicloalquilo de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S, o
- 15 grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N(alquilo C₁-C₆), -(S=O)-, y -(SO₂)-, en donde dicho heterocicloalquilo de 4-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -CN, halógeno, alquilo C₁-C₃, -(alquilenos C₁-C₆)-CN, y -(alquilenos C₁-C₆)-OH;
- 20 R⁶ en cada ocurrencia es independientemente H, -OH, halógeno, CN, o seleccionado del grupo que consiste en -(alquilenos C₁-C₆)-OH, -(alquilenos C₁-C₆)-CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluorocicloalquilo C₃-C₆, y alcoxi C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -
- 25 OH, -CN, -(alquilenos C₁-C₄)-CN, halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃;
- L es un ligador que comprende uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NR⁷-, y -CR⁸R⁹-;
- R⁷, R⁸, y R⁹ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₃;
- 30 X es O, N, o S;
- I es 1 o 2; y
- x es 1 o 2.
- E33 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el ligador L es -(O-CH₂)-.
- 35 E34 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E32 o forma de

E38, en donde el compuesto tiene la Fórmula (III):



5

en donde Y se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, N(alquilo C₁-C₆), S, (S=O), y (SO₂);

R¹⁰ en cada ocurrencia se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -CN, halógeno, alquilo C₁-C₃, -(alquilenos C₁-C₆)-CN, y -(alquilenos C₁-C₆)-OH; y

10

m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3, y es 1, 2, o 3, y m más n es 1, 2, 3, 4, o 5.

E40 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E39, en donde Y es -CH₂- u O.

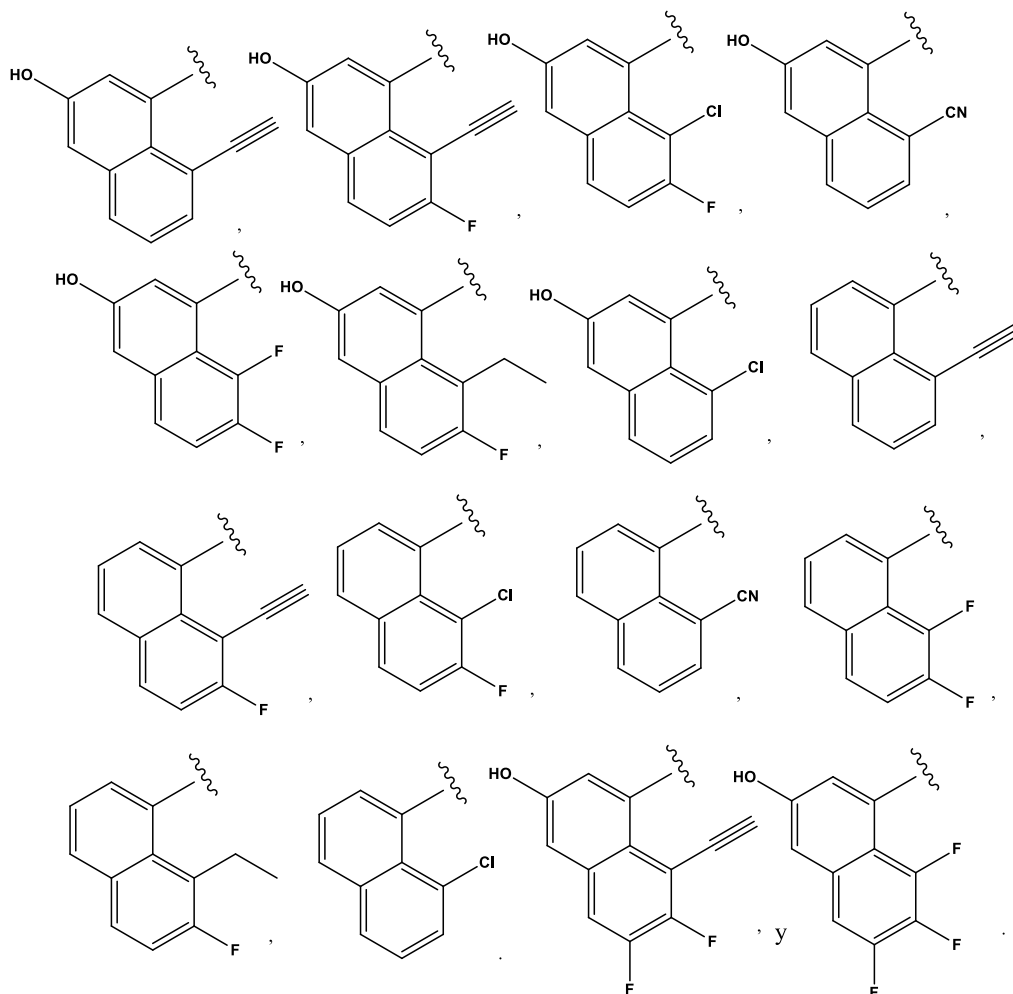
E41 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E40, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, y alquino C₂-C₃, cuando R³ es sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃, los dos grupos alquilo C₁-C₃ pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros.

20

E42 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ es un naftilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, y alquino C₂-C₃.

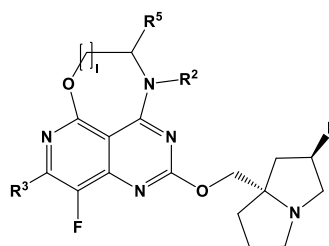
25

E43 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en:



E44 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E43, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es Cl o F.

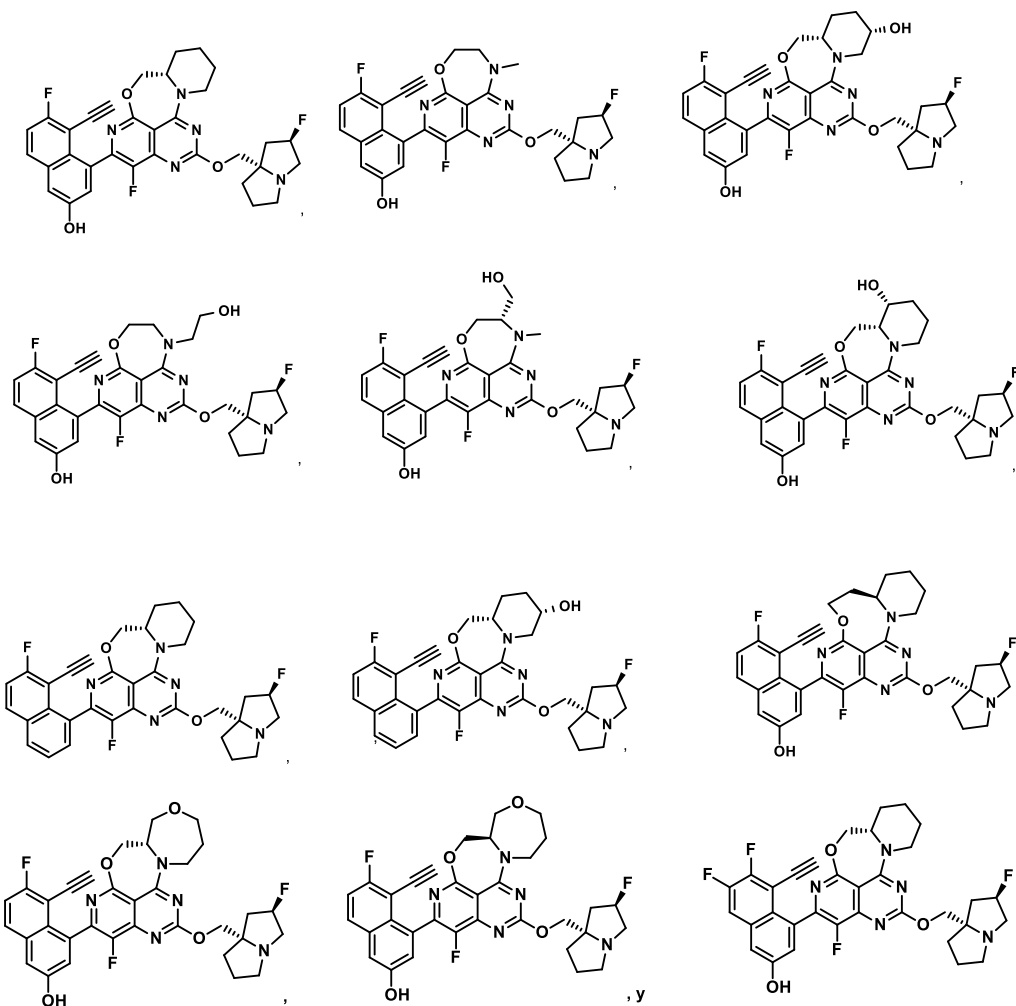
E45 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IV):



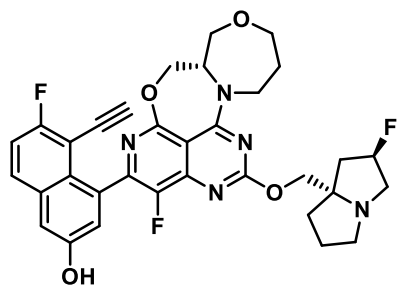
(IV)

en donde R^3 es un naftilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, halógeno, -CN, alquilo C_1 - C_3 , fluoroalquilo C_1 - C_3 , y alquinilo C_2 - C_3 ; l es 1 o 2.

E46 Un compuesto de acuerdo con la forma de realización E32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

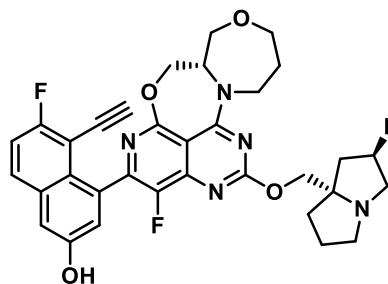


E47 Un compuesto que es:

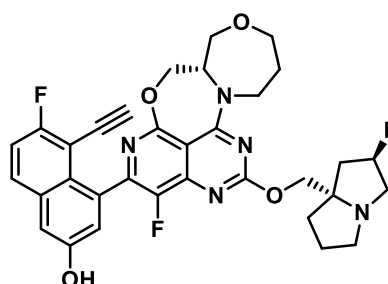


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

E48 Un compuesto que es:

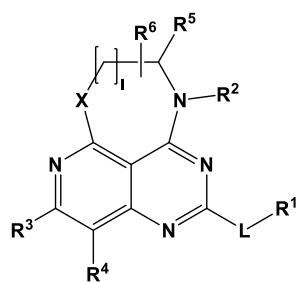


E49 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, en donde el compuesto es:



- 5 E50 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 E51 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 E52 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como agente único.
- 20 E53 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico anticanceroso adicional.
- 25 E54 Un método para tratar el cáncer de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E51 a E53, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.

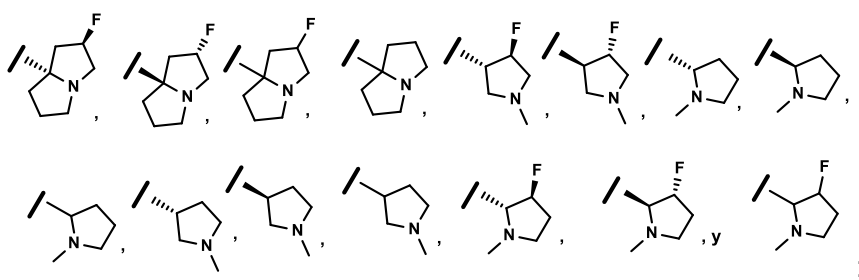
- E55 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.
- 5 E56 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- E57 Un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la forma de realización E56, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.
- 10 E58 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- E59 Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de acuerdo con la forma de realización E58, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.
- 15 E60 Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por la inhibición de los receptores KRAS G12C, KRAS G12D, y KRAS G12V en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesita un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es eficaz para tratar el trastorno.
- 20 E61 Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E32 a E47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicha combinación farmacéutica es una combinación fija o no fija.
- 25 E62 Una composición farmacéutica que comprende la combinación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización E61 y al menos un excipiente.
- 30 E63 Un compuesto de la Fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

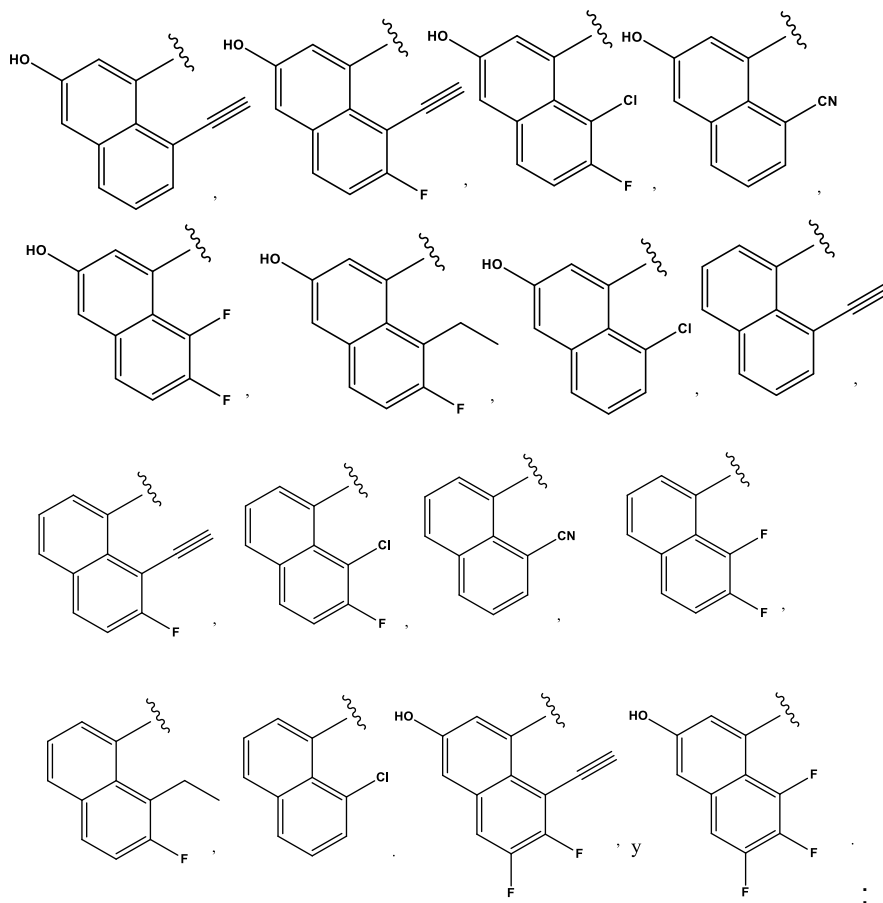
R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



5

R^2 es alquilo C_1 , alquilo C_3 , $-(\text{alquileo } C_1)-OH$, o $-(\text{alquileo } C_3)-OH$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



R⁴ es Cl o F;

R⁵ es -(alquileo C₁)-OH, o alquilo C₁, en donde R² y R⁵ se toman opcionalmente juntos para formar un heterocicloalquilo de 7 miembros que comprende un heteroátomo O;

5 R⁶ representa uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, -OH, halógeno, -(alquileo C₁-C₆)-OH, -CN, -(alquileo C₁-C₆)-CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluorocicloalquilo C₃-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

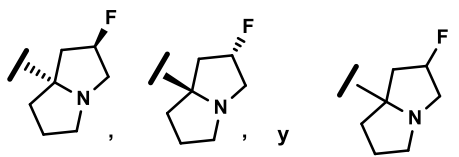
10 L es un ligador que comprende uno, dos o tres miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NR⁷-, y -CR⁸R⁹-;

R⁷, R⁸, y R⁹ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₃;

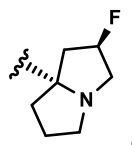
X es O, N, o S; y

I es 1 o 2.

15 E64 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E63, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



E65 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ es:



20

E66 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E65, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² es alquilo C₃, y R⁵ es -(alquileo C₁)-OH.

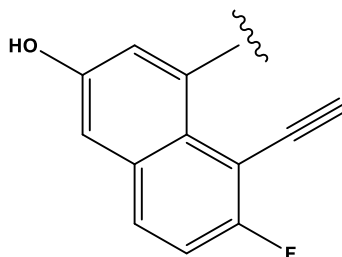
25 E67 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E65, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² es -(alquileo C₃)-OH, y R⁵ es alquilo C₁.

E68 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E66, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² y R⁵ se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 7 miembros que comprende un heteroátomo O.

30 E69 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E67, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y R^5 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 7 miembros que comprende un heteroátomo O.

- E70 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E69, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:

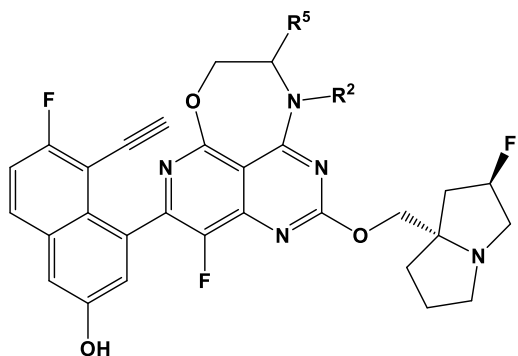


5

- E71 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E70, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es F.

- E72 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E71, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es O, I es 1.

- 10 E73 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E63, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene la Fórmula (VI):



(VI)

- 15 E74 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E73, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es alquilo C_3 , y R^5 es $-(\text{alquilenos } C_1)-\text{OH}$.

- E75 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E73, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es $-(\text{alquilenos } C_3)-\text{OH}$, y R^5 es alquilo C_1 .

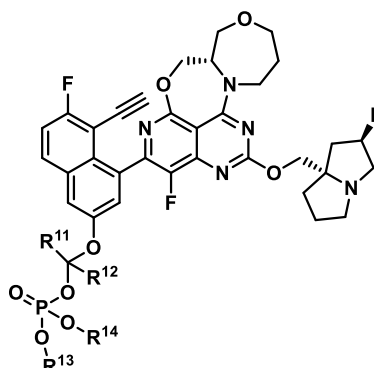
20

- E76 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E74, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y R^5 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 7 miembros que comprende un heteroátomo O.

- E77 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E75, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y R^5 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 7 miembros que comprende un heteroátomo O.

E78 Un compuesto de la Fórmula (VII)



5

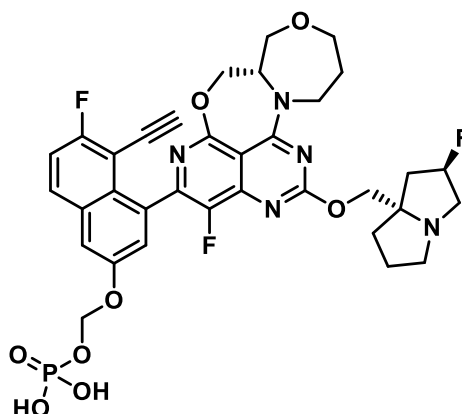
(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} son cada uno independientemente H o alquilo C_1 - C_3 .

E79 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E78, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} son cada uno independientemente H o metilo.

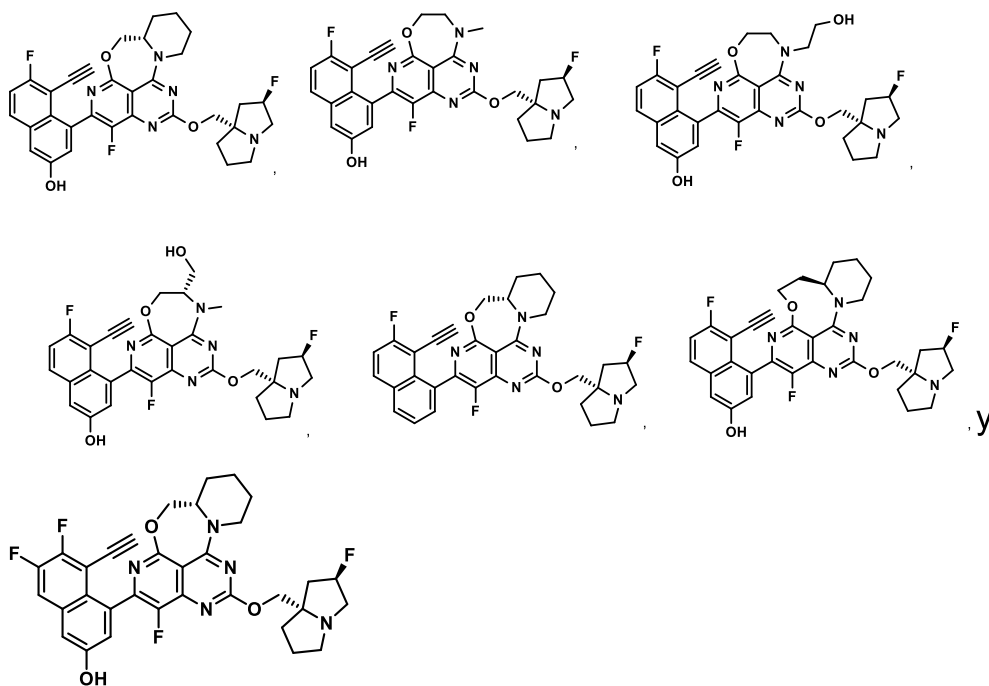
10

E80 El compuesto de acuerdo con la forma de realización E78 o E79, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto es



E81 Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado del grupo que consiste en:

15



- 5 E82 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 E83 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- E84 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como agente único.
- 15 E85 Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico anticanceroso
- 20 adicional.
- E86 Un método para tratar el cáncer de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E83 a E85, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.

- 5 E87 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.
- E88 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- E89 Un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la forma de realización E88, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.
- 10 E90 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- E91 Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de acuerdo con la forma de realización E90, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, o cáncer colorrectal.
- 15 E92 Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por la inhibición de los receptores KRAS G12C, KRAS G12D, y KRAS G12V en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesita un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es eficaz para tratar el trastorno.
- 20 E93 Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización E63 a E81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente terapéutico adicional o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicha combinación farmacéutica es una combinación fija o no fija.
- 25 E94 Una composición farmacéutica que comprende la combinación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización E93 y al menos un excipiente.
- 30

Cada una de las formas de realización descritas en la presente puede combinarse con cualquier otra(s) forma de realización(es) descrita(s) en la presente que no sea(n) incompatible(s) con la(s) forma de realización(es) con la(s) que se combina. Además, cualquiera de los compuestos descritos en los Ejemplos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden reivindicarse individualmente o

35

agrupados con uno o más compuestos de los Ejemplos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Asimismo, cada una de las formas de realización descritas en la presente contempla, dentro de su ámbito, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, estereoisómeros de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los estereoisómeros descritos en la presente.

Definiciones

A menos que se definan de otro modo en la presente, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tienen el significado comúnmente entendido por los expertos en la técnica.

La invención descrita en la presente puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento(s) no divulgado(s) específicamente en la presente.

Los “compuestos de la invención” incluyen los compuestos de la Fórmula (I) y los intermedios nuevos utilizados en su preparación. Un experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención incluyen isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros, sus tautómeros, cuando puedan existir. Un experto en la técnica apreciará también que los compuestos de la invención incluyen solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, ésteres, formas salinas, profármacos y versiones isotópicamente marcadas de estos, cuando puedan formarse.

Como se utilizan en la presente, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencias plurales a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, “un” sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

Como se utiliza en la presente, el término “aproximadamente” cuando se utiliza para modificar un parámetro definido numéricamente (por ejemplo, la dosis de 5 mg) significa que el parámetro puede variar hasta un 10 % por debajo o por encima del valor numérico establecido para ese parámetro. Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 5 mg significa $5\% \pm 10\%$, es decir, puede variar entre 4,5 mg y 5,5 mg.

Si los sustituyentes se describen como “seleccionados independientemente” de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente de otro(s) sustituyente(s).

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito

posteriormente puede ocurrir, pero no es necesario que ocurra, y la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

Los términos “opcionalmente sustituido” y “sustituido o no sustituido” se utilizan indistintamente para indicar que el grupo concreto que se describe puede no tener sustituyentes no hidrógeno (es decir, no sustituido), o el grupo puede tener uno o más sustituyentes no hidrógeno (es decir, sustituido). Si no se especifica lo contrario, el número total de sustituyentes que pueden estar presentes es igual al número de átomos de H presentes en la forma no sustituida del grupo descrito. Cuando un sustituyente opcional se une a través de un doble enlace, como un sustituyente oxo (=O), el grupo ocupa dos valencias disponibles, por lo que el número total de otros sustituyentes que se incluyen se reduce en dos. En el caso de que los sustituyentes opcionales se seleccionen independientemente de una lista de alternativas, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes. A lo largo de la divulgación, se entenderá que el número y la naturaleza de los grupos sustituyentes opcionales estarán limitados en la medida en que tales sustituciones tengan sentido químico para un experto en la técnica.

“Halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo (F, Cl, Br, I).

“Ciano” se refiere a un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace, es decir, $\text{-C}\equiv\text{N}$ (también representado en la presente como “-CN”).

“Hidroxi” se refiere a un grupo -OH.

“Oxo” se refiere a un oxígeno de doble enlace (=O).

“Alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado alifático monovalente saturado que tiene un número especificado de átomos de carbono, incluyendo grupos de cadena recta o ramificada. Los grupos alquilo pueden contener, pero no se limitan a, de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”), de 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ ”) o de 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ ”). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y similares.

“Fluoroalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde de uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo y tetrafluoroetilo. Algunos ejemplos de grupos fluoroalquilo totalmente sustituidos (también denominados grupos perfluoroalquilo) incluyen el trifluorometilo (-CF_3) y el pentafluoroetilo ($\text{-C}_2\text{F}_5$).

“Alquilen” se refiere a un radical hidrocarbonado alifático bivalente que tiene

un número especificado de átomos de carbono. Los grupos alquileo pueden contener, pero no se limitan a, de 1 a 6 átomos de carbono ("alquileo C₁-C₆"), o de 1 a 2 átomos de carbono ("alquileo C₁-C₂"). Algunos ejemplos son -(CH₂)- (metileno) y -(CH₂-CH₂)- (etileno).

5 "Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en la presente, que está unido por enlace simple a un átomo de oxígeno. El punto de unión de un radical alcoxi a una molécula es a través del átomo de oxígeno. Un radical alcoxi puede representarse como alkyl-O-. Los grupos alcoxi pueden contener, pero no se limitan a, de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C₁-C₆"), o de 1 a 3 átomos de carbono ("alcoxi C₁-C₃"). Los grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi y
10 similares.

 "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en la presente, que consiste de al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El alquinilo puede contener 2-3 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₃"). Los
15 ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno, 1-propinilo, 2-propinilo y similares.

 "Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados totalmente saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono, que puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos unidos o fusionados que está conectado a la molécula base a través de un átomo de carbono del anillo cicloalquilo.
20 Los grupos cicloalquilo pueden contener, pero no se limitan a, de 3 a 10 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₁₀"), de 3 a 8 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₈"), de 3 a 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆"), de 3 a 5 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₅") o de 3 a 4 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₄"). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
25 adamantanilo y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, no sustituidos o sustituidos, como se define más adelante en la presente.

 "Fluorocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en la presente, en donde de uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan,
30 fluorociclopropilo, fluorociclobutilo, fluorociclopentilo y fluorociclohexilo,

 "Heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos totalmente saturados que contiene el número especificado de átomos de anillo y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S como miembro del anillo, en donde los átomos de S del anillo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos oxo (es decir,
35 S(O)_q, en donde q es 0, 1 o 2) y donde el anillo heterocicloalquilo está conectado a la

molécula base a través de un átomo de anillo, que puede ser C o N. Los anillos heterocicloalquilos incluyen anillos monocíclicos o policíclicos, como anillos bicíclicos. Los anillos heterocicloalquílicos también incluyen anillos espirocíclicos, en puente o fusionados con uno o más anillos heterocicloalquílicos o carbocíclicos, en los que tales

5 anillos espirocíclicos, en puente o fusionados pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos en la medida en que la insaturación o la aromaticidad tengan sentido químico, siempre que el punto de unión a la molécula base sea un átomo de la porción heterocicloalquímica del sistema de anillos. Los anillos heterocicloalquílicos pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_q como

10 miembros del anillo, o de 1 a 3 heteroátomos del anillo, o de 1 a 2 heteroátomos del anillo, siempre que tales anillos heterocicloalquílicos no contengan dos átomos contiguos de oxígeno o azufre.

Los anillos heterocicloalquílicos pueden estar opcionalmente sustituidos, no sustituidos o sustituidos, como se define más adelante en la presente. Tales

15 sustituyentes pueden estar presentes en el anillo heterocíclico unido a la molécula base, o en un anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico, espirocíclico, puenteado o fusionado unido a ella.

Los anillos heterocicloalquílicos pueden incluir, pero no se limitan a, grupos heterocíclico de 4-12 miembros, por ejemplo grupos heterocicloalquilo de 5-8 o 4-6

20 miembros, de acuerdo con la definición de la presente. Los ejemplos de grupo de anillo heterocicloalquilo de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxaazepanilo, tiazepanilo, un radical de anillo hexahidro-1H-pirrolizina, un radical de anillo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, un radical del anillo 3-

25 azabicyclo[3.2.1]octano, un radical del anillo 6-azabicyclo[3.2.1]octano o un radical del anillo 3-azabicyclo[3.2.0]heptano.

“Arilo” o “aromático” se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos (por ejemplo, biarilo, fusionados) o policíclicos que contienen el número especificado de átomos de anillo, en los que todos los átomos de carbono del anillo son de

30 hibridación sp² y en los que los electrones pi están en conjugación. Los grupos arilo pueden contener, pero no se limitan a, de 6 a 10 átomos de carbono (“arilo C₆-C₁₀”). Los grupos arilo fusionados pueden incluir un anillo arilo (por ejemplo, un anillo fenilo) fusionado a otro anillo arilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo e indenilo. Los grupos arilo pueden estar

35 opcionalmente sustituidos, no sustituidos o sustituidos, como se define más adelante

en la presente.

Similarmente, “heteroarilo” o “heteroaromático” se refieren a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos (por ejemplo, heterobiarilo, fusionado) o policíclicos que contienen el número especificado de átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S como miembro del anillo en un anillo en donde todos los átomos de carbono del anillo son de hibridación sp^2 y en donde los electrones pi están en conjugación. Los grupos heteroarilo pueden contener, pero no se limitan a, de 5 a 14 átomos de anillo (“heteroarilo de 5-14 miembros”), de 5 a 12 átomos de anillo (“heteroarilo de 5-12 miembros”), de 5 a 10 átomos de anillo (“heteroarilo de 5-10 miembros”), de 5 a 9 átomos de anillo (“heteroarilo de 5-9 miembros”) o de 5 a 6 átomos de anillo (“heteroarilo de 5-6 miembros”). Los anillos heteroarílicos se unen a la molécula base a través de un átomo del anillo heteroaromático. Así, los anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros, solos o en una estructura fusionada, pueden unirse a la molécula base a través de un átomo C o N del anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridizinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranoilo, benzotiofenilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, triazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, isoindolilo, purinilo, indolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, azaquinazolinilo, ftalazinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, pirimido[4,5-d]pirimidinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, los anillos pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos, no sustituidos o sustituidos, como se define más adelante en la presente.

“Amino” se refiere a un grupo $-NH_2$ no sustituido. Cuando el amino se describe como sustituido u opcionalmente sustituido, el término incluye grupos de la forma $-NR_xR_y$, donde cada uno de R_x y R_y se define como se describe más adelante en la

presente. Por ejemplo, “alquilamino” se refiere a un grupo -NRxRy, en donde uno de Rx y Ry es un resto de alquilo y el otro es H, y “dialquilamino” se refiere a -NRxRy en donde tanto Rx como Ry son restos de alquilo, en donde los restos de alquilo tienen el número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, -NH(alquilo C₁-C₄) o -N(alquilo C₁-C₄)₂).

Una línea ondulada “~~~~” utilizada en una estructura química en la presente divulgación se refiere al punto de unión de un sustituyente.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa que la sustancia (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente) y cualquier sal de esta, o composición que contenga la sustancia o sal de la invención es adecuada para su administración a un sujeto o paciente.

Por “factor de enriquecimiento en deuterio” se entiende la relación entre la abundancia de deuterio y la abundancia natural de deuterio, cada una relativa a la abundancia de hidrógeno. Una posición atómica designada como poseedora de deuterio tiene típicamente un factor de enriquecimiento en deuterio, en formas de realización particulares, de al menos 1000 (15 % de incorporación de deuterio), al menos 2000 (30 % de incorporación de deuterio), al menos 3000 (45 % de incorporación de deuterio), al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio), al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Sales

Las sales comprendidas dentro del término “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a los compuestos de la presente invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre o el ácido libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o una base orgánica o inorgánica adecuada, respectivamente, para proporcionar una sal del compuesto de la invención que sea adecuada para su administración a un sujeto o paciente.

Además, los compuestos de la Fórmula (I) también pueden incluir otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables,

que pueden ser útiles como intermedios para uno o más de los siguientes: 1) preparar compuestos de la Fórmula (I); 2) purificar compuestos de la Fórmula (I); 3) separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula (I); o 4) separar diastereómeros de compuestos de la Fórmula (I).

5 Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, ácido 1,5-naftalenodisulfónico y sales de xinofoato.

15 Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfato y sales hemicálcicas.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase Paulekun, G. S. et al., Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection Based on Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem. 2007; 50(26), 6665-6672.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden prepararse por métodos bien conocidos por un experto en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a los siguientes procedimientos:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de la invención con el ácido o la base deseados;
- (ii) eliminar un grupo protector lábil para el ácido o la base de un precursor adecuado de un compuesto de la invención o abriendo en anillo un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o la base deseados; o
- (iii) convertir una sal de un compuesto de la invención en otra. Esto puede lograrse por reacción con un ácido o una base apropiados o mediante un procedimiento de intercambio iónico adecuado.

Estos procedimientos suelen llevarse a cabo en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del solvente.

5 Solvatos

Los compuestos de la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término “solvato” se emplea aquí para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho solvente es agua.

Además, los compuestos de la Fórmula (I) también pueden incluir otros solvatos de tales compuestos que no son necesariamente solvatos farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles como intermedios para uno o más de los siguientes:

- 1) preparar compuestos de la Fórmula (I); 2) purificar compuestos de la Fórmula (I); 3) separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula (I); o 4) separar diastereómeros de compuestos de la Fórmula (I).

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es el que define los hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados por iones metálicos; véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulares donde están junto a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están enlazadas al ion metálico.

Cuando el solvente o el agua están fuertemente enlazados, el complejo puede tener una estequiometría bien definida e independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o el agua están débilmente enlazados, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente puede depender de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Complejos

También se incluyen en el ámbito de la invención los complejos

multicomponentes (distintos de sales y solvatos) en donde el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos mediante interacciones no covalentes, por ejemplo, puede formarse un complejo unido por enlace de hidrógeno (cocrystal) ya sea con una molécula neutra o con una sal. Los cocristales pueden prepararse por cristalización en fusión, por recristalización a partir de solventes o por molienda física de los componentes - véase Chem Commun, 17;1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponentes, véase J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).

Forma sólida

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término “amorfo” se refiere a un estado en donde el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, estos materiales no presentan patrones de difracción de rayos X característicos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden (“transición vítrea”). El término “cristalino” se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada de forma regular a nivel molecular y presenta un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, tales materiales también presentan las propiedades de un líquido, pero el paso de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden (“punto de fusión”).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fundido o en solución) y consiste en un orden bidimensional a nivel molecular. El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como “termotrópico” y el que resulta de la adición de un segundo componente, como agua u otro solvente, se describe como

“lipotrópico”. Los compuestos que pueden formar mesofases lipotrópicas se denominan “anfífilos” y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden existir como dos o más estereoisómeros. Los estereoisómeros de los compuestos pueden incluir isómeros *cis* y *trans* (isómeros geométricos), isómeros ópticos tales como enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros rotacionales, atropisómeros e isómeros conformacionales. Por ejemplo, los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención también pueden contener un contraión que sea ópticamente activo (por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina) o racémico (por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina).

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso donde un compuesto de la invención contenga un resto ácido o básico, una base o un ácido como la 1-feniletilamina o el ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía, cristalización fraccionada, o utilizando ambas de dichas técnicas, y uno o ambos diastereoisómeros pueden convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto. Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enriquecida enantioméricamente mediante cromatografía, típicamente HPLC. La concentración del eluido permite obtener la mezcla enriquecida. Puede emplearse la cromatografía quiral con fluidos subcríticos y supercríticos. Los métodos para cromatografía quiral útiles en algunas formas de realización de la

presente invención son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, Reino Unido; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), pp. 223-249 y referencias citadas en este).

- 5 Cuando cristaliza cualquier racemato, se pueden producir cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (verdadero racemato) mencionado con anterioridad, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico, en donde se producen dos formas cristalinas en cantidades
- 10 equimolares, cada una de ellas con un único enantiómero. Aunque las dos formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica; véase, por ejemplo,
- 15 Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Tautomería

- Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Esto
- 20 puede adoptar la forma de tautomería protónica en compuestos de la invención que contengan, por ejemplo, un grupo imino/amino, ceto/enol u oxima/nitroso, lactama/lactima o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contengan un resto aromático. Por consiguiente, un mismo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

- 25 Cabe destacar que, aunque por motivos de concisión, los compuestos de la invención se han ilustrado en la presente en una única forma tautomérica, todas las formas tautoméricas posibles están incluidas en el ámbito de la invención.

Isótopos

- 30 La presente invención incluye todos los compuestos de la invención farmacéuticamente aceptables etiquetados isotópicamente en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

- 35 Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la

invención pueden incluir isótopos de hidrógeno, como ^2H y ^3H , carbono, como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, como ^{36}Cl , flúor, como ^{18}F , yodo, como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, como ^{32}P , y azufre, como ^{35}S .

5 Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en uno o ambos estudios de distribución tisular de fármacos o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección.

10 La sustitución con deuterio, es decir, ^2H , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

15 En algunas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos y sales marcados con deuterio (o deuterados), donde la fórmula y las variables de tales compuestos y sales son cada una e independientemente como se describe en la presente. "Deuterado" significa que al menos uno de los átomos en el compuesto es deuterio en una abundancia que es mayor que la abundancia natural de deuterio (típicamente aproximadamente 0,015 %). Un experto artesano reconoce que en los compuestos químicos con un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno representa en realidad una mezcla de H y D, siendo aproximadamente el 0,015 % D. La concentración del deuterio incorporado en los compuestos marcados con deuterio y la sal de la invención puede definirse por el factor de enriquecimiento de deuterio. Se entiende que uno o más deuterios pueden intercambiarse con hidrógeno en condiciones fisiológicas.

25 En algunas formas de realización, el compuesto de deuterio se selecciona de cualquiera de los compuestos establecidos en la Tabla 2 mostrada en la sección de Ejemplos.

30 En algunas formas de realización, uno o más átomos de hidrógeno en ciertos sitios metabólicos de los compuestos de la invención están deuterados.

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

5 Profármacos

Un compuesto de la invención puede administrarse en forma de profármaco. Así, ciertos derivados de un compuesto de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica, por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en un compuesto de la invención que tenga la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica, en particular escisión hidrolítica promovida por una enzima esterasa o peptidasa. Tales derivados se denominan “profármacos”. Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en ‘The Expanding Role of Prodrugs in Contemporary Drug Design y Development, Nature Reviews Drug Discovery, 17, 559-587 (2018) (J. Rautio et al.).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse sustituyendo las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la invención por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como “prorrestos”, como se describe, por ejemplo, en “Design of Prodrugs” de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Así, un profármaco de acuerdo con la invención puede ser (a) un derivado éster o amida de un ácido carboxílico cuando esté presente en un compuesto de la invención; (b) un derivado éster, carbonato, carbamato, fosfato o éter de un grupo hidroxilo cuando esté presente en un compuesto de la invención; (c) un derivado amida, imina, carbamato o amina de un grupo amino cuando esté presente en un compuesto de la invención; (d) un derivado tioéster, tiocarbonato, tiocarbamato o sulfuro de un grupo tiol cuando esté presente en un compuesto de la invención; o (e) un derivado oxima o imina de un grupo carbonilo cuando esté presente en un compuesto de la invención.

Algunos ejemplos específicos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster de este, como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto se sustituye por alquilo C₁-C₈ (por ejemplo, etilo) o (alquil C₁-C₈)C(=O)OCH₂- (por ejemplo, ^tBuC(=O)OCH₂-);

(ii) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éster de este, como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto se sustituye por $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8)$ (por ejemplo, metilcarbonilo) o el alcohol se esterifica con un aminoácido;

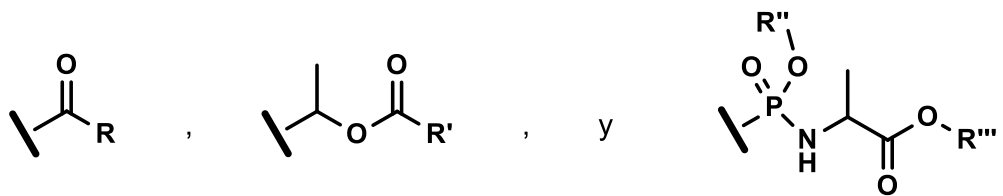
5 (iii) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éster de este, como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto se reemplaza por $(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_8)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$;

10 (iv) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un fosfato de este, por ejemplo, un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto se sustituye por $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ o $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{Na}^+)_2$ o $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2\text{Ca}^{2+}$;

15 (v) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-\text{NH}_2$ o $-\text{NHR}$ donde $\text{R} \neq \text{H}$), una amida de este, por ejemplo, un compuesto en donde, según el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto es/son reemplazado/s por alcanóilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$ o el grupo amino se derivatiza con un aminoácido;

20 (vi) cuando un compuesto de la invención contenga una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-\text{NH}_2$ o $-\text{NHR}$ donde $\text{R} \neq \text{H}$), una amina de este, por ejemplo, un compuesto en donde, según el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto es/son reemplazado/s $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$.

(vii) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), sustitución del hidrógeno de la funcionalidad de alcohol por un grupo seleccionado del conjunto que figura a continuación:



en donde R, R', R'', R''' son alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$) y pueden ser lineales, ramificados o cíclicos.

30 Algunos profármacos preferidos pueden prepararse mediante -OH sobre un arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ bicíclico o un heteroarilo bicíclico de 4-12 miembros. Algunos profármacos más preferidos pueden prepararse mediante -OH sobre un naftilo.

Ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. También es posible que dos compuestos de la invención

se unan en forma de profármaco. En determinadas circunstancias, puede crearse un profármaco de un compuesto de la invención ligando internamente dos grupos funcionales en un compuesto de la invención, por ejemplo, formando una lactona.

5 Metabolitos

También se incluyen en el ámbito de la invención los metabolitos activos de compuestos de la invención, esto es, compuestos formados in vivo tras la administración del fármaco, a menudo por oxidación o desalquilación. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a:

- 10 (i) cuando el compuesto de la invención contenga un grupo alquilo, un derivado hidroxialquilo de este ($-\text{CH} > -\text{COH}$):
- (ii) cuando el compuesto de la invención contenga un grupo alcoxi, un derivado hidroxí de este ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- (iii) cuando el compuesto de la invención contenga un grupo amino terciario,
15 un derivado amino secundario de este ($-\text{NRR}' \rightarrow -\text{NHR}$ o $-\text{NHR}'$);
- (iv) cuando el compuesto de la invención contenga un grupo amino secundario, un derivado primario de este ($-\text{NHR} \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (v) cuando el compuesto de la invención contenga un resto de fenilo, un derivado fenólico de esta ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$);
- 20 (vi) cuando el compuesto de la invención contenga un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico de este ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$); y
- (vii) cuando el compuesto contiene un grupo hidroxí o ácido carboxílico, el compuesto puede metabolizarse por conjugación, por ejemplo con ácido glucurónico para formar un glucurónido. Existen otras vías de metabolismo conjugativo. Estas vías
25 se conocen frecuentemente como metabolismo de Fase 2 e incluyen, por ejemplo, la sulfatación o la acetilación. Otros grupos funcionales, como los grupos NH, también pueden ser objeto de conjugación.

Composiciones farmacéuticas

- 30 En otra forma de realización, la invención comprende composiciones farmacéuticas. A efectos de composición farmacéutica, el compuesto per se o la sal farmacéuticamente aceptable de este serán referidos simplemente como compuestos de la invención.

- 35 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o

profármaco de este como ingrediente activo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término “excipiente” se utiliza en la presente para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del
5 excipiente dependerá en gran medida de factores como el modo de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Como se usa en la presente, el término “excipiente” incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y
10 antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, soportes, diluyentes y similares que sean fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de excipientes incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de estos, y pueden incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico o polialcoholes como manitol o
15 sorbitol en la composición. Entre los ejemplos de excipientes también se incluyen diversos solventes orgánicos (como hidratos y solvatos). Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener excipientes adicionales, como aromatizantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, desintegrantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes, y similares. Por ejemplo, para la
20 administración oral, pueden emplearse comprimidos que contengan diversos excipientes, como ácido cítrico, junto con diversos desintegrantes, como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos, y con agentes aglutinantes, como sacarosa, gelatina y acacia. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de la celulosa,
25 gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Además, los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco, suelen ser útiles para la elaboración de comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Ejemplos no
30 limitativos de excipientes, por lo tanto, incluyen también la lactosa o el azúcar de la leche y los polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo en este puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con excipientes
adicionales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de estos.

35 Los ejemplos de excipientes también incluyen sustancias farmacéuticamente

aceptables como agentes humectantes o cantidades menores de sustancias auxiliares como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que mejoran la vida útil o la eficacia del compuesto.

Las composiciones de esta invención pueden estar en una variedad de formas.

5 Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma depende del modo de administración previsto y de la aplicación terapéutica.

10 Las composiciones típicas se presentan en forma de soluciones inyectables o infusibles, como composiciones similares a las utilizadas para la inmunización pasiva de seres humanos con anticuerpos en general. Un modo de administración es parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular). En otra forma de realización, el compuesto se administra por infusión o inyección
15 intravenosa. En aun otra forma de realización, el compuesto se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

La administración oral de una forma de dosificación sólida puede ser, por ejemplo, presentada en unidades discretas, como cápsulas duras o blandas, píldoras, pastillas, caramelos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad
20 predeterminada de al menos un compuesto de la invención. En otra forma de realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulos. En otra forma de realización, la forma de dosificación oral es sublingual, como, por ejemplo, un caramelo. En tales formas farmacéuticas sólidas, los compuestos de la invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o comprimidos
25 pueden incluir una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otra forma de realización, la administración oral puede realizarse en forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral
30 incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes de uso común en la técnica (por ejemplo, agua). Tales composiciones también pueden contener adyuvantes, como uno o varios agentes humectantes, emulsionantes, suspensorios, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) o perfumantes.

35 En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación

parenteral. “Administración parenteral” incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse según la técnica conocida utilizando uno o más de los agentes dispersantes, humectantes o suspensores adecuados.

En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación tópica. “Administración tópica” incluye, por ejemplo, administración dérmica y transdérmica, como a través de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, aerosoles, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejore la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se logra utilizando, ya sea, un parche del tipo de depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los excipientes típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, B. C. Finnin y T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, pp. 955-958, 1999.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en las que el compuesto de esta invención está disuelto o suspendido en un excipiente adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural puede presentarse en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auditiva incluyen pomadas, implantes biodegradables (es decir, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, como niosomas o liposomas. Un polímero como el ácido poliacrílico reticulado, el alcohol polivinílico, el ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa o la metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, la goma gelano, puede incorporarse junto

con un conservante, como el cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención se administran convenientemente en forma de solución o suspensión desde un recipiente pulverizador de bomba que el paciente aprieta o bombea, o como presentación en aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran típicamente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, como la fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que utilice electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación rectal. Tal forma de dosificación rectal puede presentarse en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero pueden utilizarse diversas alternativas según convenga.

También pueden utilizarse otros excipientes y modos de administración conocidos en el arte farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas farmacéuticas conocidas, como los procedimientos de formulación y administración eficaces. Las consideraciones anteriores en relación con las formulaciones eficaces y los procedimientos de administración son bien conocidas en el arte y se describen en los libros de texto estándar. La formulación de fármacos se discute, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los excipientes aceptables no son tóxicos para los sujetos en las dosis y concentraciones empleadas, y pueden comprender uno o más de los siguientes: 1) tampones como fosfato, citrato u otros ácidos orgánicos; 2) sales como cloruro sódico; 3) antioxidantes como ácido ascórbico o metionina; 4) conservantes como cloruro de

octadecildimetilbencilamonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, alcohol butílico o bencílico; 5) alquilparabenos como metil- o propilparabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol o m-cresol; 6) polipéptidos de bajo peso molecular (menos de unos 10 residuos); 7) proteínas como la
5 seroalbúmina, la gelatina o las inmunoglobulinas; 8) polímeros hidrófilos como la polivinilpirrolidona; 9) aminoácidos como la glicina, la glutamina, la asparagina, la histidina, la arginina o la lisina; 10) monosacáridos, disacáridos u otros hidratos de carbono, como glucosa, manosa o dextrinas; 11) agentes quelantes, como EDTA; 12) azúcares, como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; 13) contra-iones formadores
10 de sal, como sodio, complejos metálicos (por ejemplo, complejos Zn-proteína), o 14) tensioactivos no iónicos como polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20 o polisorbato 80), poloxámeros o polietilenglicol (PEG).

Para administración oral, las composiciones pueden suministrarse en forma de comprimidos o cápsulas que contengan 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0,
15 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 500 o 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o en otra encodiment, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden oscilar entre 0,01 y 10
20 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Los compuestos de la invención que contienen liposomas pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Chang, H.I.; Yeh, M.K.; Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, y therapeutic efficacy; Int J Nanomedicine 2012; 7; 49-60). Se pueden generar
25 liposomas particularmente útiles mediante el método de evaporación en fase inversa con una composición lipídica que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a través de filtros de tamaño de poro definido para producir liposomas con el diámetro deseado.

Los compuestos de la invención también pueden quedar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de administración de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de
35 albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones.

Tales técnicas se describen en Remington, The Science y Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing (2000).

Pueden utilizarse preparados de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de preparados de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de la invención, cuyas matrices se presentan en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o alcohol 'poli(vinílico)), poliláctidos, copolímeros de ácido L-glutámico y 7 etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico y ácido glicólico, como los utilizados en el acetato de leuprolida para suspensión de depósito (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico y ácido glicólico y acetato de leuprolida), isobutirato de acetato de sacarosa y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones que se utilicen para la administración intravenosa deben ser estériles. Esto se logra fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Los compuestos de la invención se colocan generalmente en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.

Pueden prepararse emulsiones adecuadas utilizando emulsiones grasas disponibles comercialmente, como una emulsión lipídica que comprende aceite de soja, una emulsión grasa para administración intravenosa (por ejemplo, que comprende aceite de cártamo, aceite de soja, fosfátidos de huevo y glicerina en agua), emulsiones que contienen aceite de soja y triglicéridos de cadena media, y emulsiones lipídicas de aceite de semilla de algodón. El ingrediente activo puede disolverse en una composición de emulsión premezclada o, alternativamente, puede disolverse en un aceite (por ejemplo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de almendras) y formarse una emulsión al mezclarse con un fosfolípido (por ejemplo, fosfolípidos de huevo, fosfolípidos de soja o lecitina de soja) y agua. Se apreciará que pueden añadirse otros ingredientes, por ejemplo glicerol o glucosa, para ajustar la tonicidad de la emulsión. Las emulsiones adecuadas contendrán normalmente hasta un 20 % de aceite, por ejemplo, entre un 5 y un 20 %. La emulsión grasa puede comprender gotitas de grasa de entre 0,1 y 1,0 μm , particularmente 0,1 y 0,5 μm , y tener un pH en el rango entre 5,5 y 8,0.

Por ejemplo, las composiciones de emulsión pueden ser las preparadas

mezclando un compuesto de la invención con una emulsión lipídica que comprenda aceite de soja o sus componentes (aceite de soja, fosfolípidos de huevo, glicerol y agua).

5 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se ha indicado con anterioridad. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en
10 solventes preferentemente estériles farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede conectarse a una máscara facial, carpa o una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo
15 pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de forma adecuada.

Un producto intermedio farmacéutico (DPI) es un material parcialmente procesado que debe someterse a otros pasos de procesamiento antes de convertirse en un producto farmacéutico a granel. Los compuestos de la invención pueden
20 formularse en producto intermedio farmacéutico DPI que contengan el principio activo en una forma de mayor energía libre que la forma cristalina. Una razón para utilizar un DPI es mejorar las características de absorción oral debido a la baja solubilidad, la disolución lenta, el transporte de masa mejorado a través de la capa de moco adyacente a las células epiteliales y, en algunos casos, las limitaciones debidas a
25 barreras biológicas como el metabolismo y los transportadores. Otras razones pueden ser la mejora de la estabilidad en estado sólido y la fabricación posterior. En una forma de realización, el producto intermedio farmacéutico contiene un compuesto de la invención aislado y estabilizado en estado amorfo (por ejemplo, dispersiones sólidas amorfas (ASD)). Existen muchas técnicas conocidas en la técnica para fabricar ASD
30 que producen material adecuado para su integración en un producto farmacológico a granel, por ejemplo, dispersiones secadas por pulverización (SDD), extruidos fundidos (a menudo denominados HME), coprecipitados, nanopartículas de fármaco amorfo y nanoadsorbatos. En una forma de realización, las dispersiones sólidas amorfas comprenden un compuesto de la invención y un excipiente polimérico. Otros
35 excipientes, así como las concentraciones de dichos excipientes y el compuesto de la

invención, son bien conocidos en la técnica y se describen en libros de texto estándar. Véase, por ejemplo, *“Amorphous Solid Dispersions Theory y Practice”* de Navnit Shah et al.

5 Administración y posología

El término “que trata”, “tratar” o “tratamiento”, como se utiliza en la presente, abarca tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como el paliativo, es decir, aliviar, paliar o ralentizar la progresión de la enfermedad (o afección) del paciente o cualquier daño tisular asociado a la enfermedad.

10 Como se usa en la presente, los términos “sujeto”, “individuo” o “paciente”, utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos los mamíferos. Los mamíferos según la invención incluyen caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, humanos y similares, y engloban a mamíferos en el útero. En una forma de realización, los humanos son sujetos
15 adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier sexo y estar en cualquier fase de desarrollo.

Como se utiliza en la presente, la frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano
20 que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que puede incluir uno o más de los siguientes:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la
25 enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener (o ralentizar) el desarrollo posterior de la patología o sintomatología o ambas); y

30 (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología o sintomatología o ambas).

Típicamente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad
35 eficaz para tratar una afección como la descrita en la presente. Los compuestos de la

invención pueden administrarse como compuesto per se o, alternativamente, como sal farmacéuticamente aceptable. A efectos de administración y dosificación, el compuesto per se o la sal farmacéuticamente aceptable de este, se denominarán simplemente compuestos de la invención.

5 Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, rectal, vaginal, parenteral, tópica, intranasal o por inhalación.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, para que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual, por la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

15 En otra forma de realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse parenteral, por ejemplo, directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

20 En otra forma de realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o las mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra forma de realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra
25 forma de realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o el oído.

El régimen de dosificación de los compuestos de la invención o de las composiciones que contienen dichos compuestos se basa en diversos factores, como el tipo, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad del
30 estado; la vía de administración; y la actividad del compuesto concreto empleado. Así, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. En una forma de realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención es típicamente de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal) para el tratamiento de las condiciones indicadas discutidas en la presente.
35 En otra forma de realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra forma de realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg. No es poco común que la administración de los compuestos de la invención se repita una pluralidad de veces en un día (típicamente no más de 4 veces). Si se desea, pueden utilizarse múltiples dosis al día para aumentar la dosis diaria total.

Métodos terapéuticos y usos

Los compuestos de la invención pueden inhibir las actividades de todos los receptores KRAS G12C, KRAS G12D y KRAS G12V, y pueden ser útiles en el tratamiento, prevención, supresión y mejora de enfermedades como cánceres, trastornos y afecciones mediadas por cualquiera de los receptores KRAS G12C, KRAS G12D y KRAS G12V, o una combinación de estos.

Los cánceres por tratar incluyen carcinoma de células escamosas, carcinomas de células basales, mieloma, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioma, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple, cáncer (del tracto) gastrointestinal, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, condrosarcoma, neuroblastoma, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, cáncer de cuello uterino, cáncer cerebral, cáncer de estómago, cáncer de útero, cáncer de vejiga, incluido el cáncer de vejiga no invasivo de los músculos, hepatoma, cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres de pulmón como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cánceres de la sangre, cánceres ginecológicos, cáncer de próstata o cáncer de piel. Véase Mustachio, L., Targeting KRAS in Cancer: Promising Therapeutic Strategies, Cancers, 2021, 13, 1204.

Más preferentemente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas y cáncer colorrectal.

Coadministración

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. La invención proporciona cualquiera de los usos,

métodos o composiciones como se define en la presente en donde el compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable de este, se utiliza en combinación con uno o más de otro agente terapéutico contra el cáncer discutido en la presente.

La administración de dos o más compuestos “en combinación” significa que
5 todos los compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo como para afectar al tratamiento del sujeto. Los dos o más compuestos pueden administrarse simultánea o secuencialmente, a través de las mismas o diferentes vías de administración, en los mismos o diferentes horarios de administración y con o sin límites de tiempo específicos dependiendo del régimen de tratamiento. Además, la
10 administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo momento pero como formas de dosificación separadas en el mismo o diferente lugar de administración. Los ejemplos de “en combinación” incluyen, pero no se limitan a, “administración concurrente”, “coadministración”, “administración simultánea”, “administración
15 secuencial” y “administrado simultáneamente”.

Un compuesto de la invención y el otro u otros agentes terapéuticos pueden administrarse como una combinación fija o no fija de los principios activos. El término “combinación fija” significa que un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el uno o más agentes terapéuticos, se
20 administran simultáneamente a un sujeto en una única composición o dosificación. El término “combinación no fija” significa que un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el uno o más agentes terapéuticos se formulan como composiciones o dosificaciones separadas de tal manera que pueden administrarse a un sujeto que los necesite simultáneamente o en momentos diferentes
25 con límites de tiempo intermedios variables, en donde tal administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del sujeto.

Las clases de agentes quimioterapéuticos adicionales, que pueden administrarse en combinación con un compuesto de esta invención, incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de la quinasa, alcaloides
30 de plantas tóxicas para el huso, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, fotosensibilizadores, antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), antiprogesteronas, reguladores descendentes de los receptores de estrógenos (ERD), antagonistas de los receptores de estrógenos, agonistas de la hormona liberadora de la hormona leutinizante; agonistas del receptor
35 de IL-2 (citoquinas recombinantes o agonistas de los receptores de citoquinas); y

oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos que inhiben la expresión de genes implicados en la proliferación celular anormal o el crecimiento tumoral.

Otros agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen no solo taxanos o agentes de platino, sino también agentes dirigidos contra HER², por ejemplo, trastuzumab.

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos anticancerígenos adicionales incluyen compuestos derivados de las siguientes clases: Inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la topoisomerasa I y II, alcaloides vegetales, alcaloides vegetales venenosos para el huso, inhibidores de MCT4; inhibidores de MAT2a; inhibidores de alk/c-Met/ROS (incluidos crizotinib o lorlatinib); inhibidores de mTOR (incluidos temsirolimus o gedatolisib); inhibidores de src/abl (incluido bosutinib); inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) (incluidos palbociclib, PF-06873600); inhibidores de erb (incluido dacomitinib); inhibidores de PARP (incluido talazoparib); inhibidores de SMO (incluido glasdegib); inhibidores de EGFR T790M; inhibidores de PRMT5; inhibidores de TGFβR¹; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular, modificadores de la respuesta biológica; inhibidores enzimáticos; y citotóxicos.

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos anticancerígenos adicionales incluyen compuestos derivados de un agente antiangiogénesis, incluyendo por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa / receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (incluyendo sunitinib, axitinib, sorafenib y tivozanib), inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de angiopoetina, inhibidores de PKCβ, inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (alfa-v/beta-3), inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9). Los agentes antiangiogénesis preferidos incluyen sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (Inlyta™), SU 14813 (Pfizer) y AG 13958 (Pfizer). Otros agentes antiangiogénicos son vatalanib (CGP 79787), pegaptanib octasódico (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetratiomolibdata (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352) y CP-868.596 (Pfizer). Otros agentes antiangiogénesis son enzastaurina (LY 317615), midostaurina (CGP 41251), perifosina (KRX 0401), teprenona (Selbex™) y UCN 01 (Kyowa Hakko). Otros ejemplos de agentes antiangiogénicos son celecoxib (Celebrex™), parecoxib

(Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) y etoricoxib (Arcoxia™). Otros agentes antiangiogénicos incluyen exisulind (Aptosyn™), salsalato (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofeno (Motrin™),
5 ketoprofeno (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxeno (Aleve™, Naprosyn™), diclofenaco (Voltaren™), indometacina (Indocin™), sulindaco (Clinoril™), tolmetina (Tolectin™), etodolaco (Lodine™), ketorolaco (Toradol™) y oxaprozina (Daypro™). Otros agentes antiangiogénicos incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinida (Metastat™) y PCK 3145
10 (Procyon). Otros agentes antiangiogénicos son acitretina (Neotigason™), plitidepsina (aplidine™), cilengtida (EMD 121974), combretastatina A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostatina™), Panzem™ (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab™), lenalidomida (Revlimid™), escualamina (EVIZON™), talidomida (Thalomid™), Ukrain™ (NSC
15 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) y ácido zoledrónico (Zometa™).

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos anticancerígenos adicionales incluyen compuestos derivados de agentes hormonales y antagonistas. Los ejemplos incluyen agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores, como antiestrógenos y moduladores selectivos de
20 los receptores de estrógenos (SERM), y un degradador selectivo de los receptores de estrógenos (SERD), incluyendo tamoxifeno, raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, toremifeno (Fareston) y fulvestrant. Los ejemplos también incluyen inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas
25 suprarrenales, e incluyen compuestos como 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol, exemestano, formestano, fadrozol, vorozol, letrozol y anastrozol; y antiandrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, fluridilo, apalutamida, enzalutamida, cimetidina y goserelina.

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos anticancerígenos adicionales incluyen compuestos derivados de inhibidores de la transducción de
30 señales, como inhibidores de tirosina quinasas proteicas y/o serina/treonina quinasas: un inhibidor de la transducción de señales (por ejemplo, que inhibe los medios por los que se comunican dentro de la célula las moléculas reguladoras que rigen los procesos fundamentales de crecimiento, diferenciación y supervivencia celular). Los
35 inhibidores de la transducción de señales incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos y

moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa o inhibidores de la serina/treonina quinasa) e inhibidores del ciclo celular. Más específicamente, los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de la farnesil proteína transferasa, inhibidor de EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, inhibidores de IGF1R, MEK (incluido binimetinib (Mektovi™)), inhibidores de c-Kit, inhibidores de FLT-3, inhibidores de K-Ras, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de STAT, inhibidores de Raf quinasa, BRAF (incluido encorafenib (Braftovi™)), inhibidores de Akt, inhibidor de mTOR, inhibidores de P70S6 quinasa, inhibidores de la vía WNT e inhibidores de quinasa multiobjetivo.

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos anticancerosos adicionales incluyen docetaxel, paclitaxel, partículas unidas a proteínas de paclitaxel, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, capecitabina, gemcitabina o vinorelbina.

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos anticancerosos adicionales incluyen compuestos derivados de un modulador epigenético, en donde los ejemplos incluyen un inhibidor de EZH₂ (incluyendo PF-06821497), SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 o BCL6.

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos adicionales contra el cáncer incluyen compuestos que son agentes inmuno-oncológicos, incluidos agentes inmunomoduladores.

En otra forma de realización, se contemplan combinaciones con receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los PRR son receptores que expresan las células del sistema inmunitario y que reconocen una variedad de moléculas asociadas con patógenos y/o daño o muerte celular. Los PRR participan tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adaptativa. Los agonistas de los PRR pueden utilizarse para estimular la respuesta inmunitaria en un sujeto. Existen múltiples clases de moléculas PRR, incluidos los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo RIG-I (RLR), los receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (NLR), los receptores de lectina tipo C (CLR) y la proteína estimuladora de genes interferón (STING).

La proteína STING funciona tanto como un sensor de ADN citosólico como una proteína adaptadora en la señalización del interferón de tipo 1. Los términos “STING” y “estimulador de genes de interferón” se refieren a cualquier forma de la proteína STING, así como a variantes, isoformas y homólogos de especies que conservan al

menos una parte de la actividad de STING. A menos que se indique lo contrario, como por una referencia específica a STING humana, STING incluye todas las especies de mamíferos de secuencia nativa STING, por ejemplo, STING humana, de mono y de ratón también se conoce como - TMEM173.

5 “Agonista de STING” como se usa en la presente significa cualquier molécula que, al unirse a STING, (1) estimula o activa STING, (2) mejora, aumenta, promueve, induce o prolonga una actividad, función o presencia de STING, o (3) mejora, aumenta, promueve o induce la expresión de STING. Los agonistas de STING útiles en cualquiera de los métodos de tratamiento, medicamentos y usos de la presente
10 invención incluyen, por ejemplo, ligandos de ácido nucleico que se unen a STING.

Ejemplos de agonistas de STING útiles en los métodos de tratamiento, medicamentos y usos de la presente invención incluyen diversos ácidos nucleicos inmunoestimuladores, tales como ADN sintético de doble cadena, di-GMP cíclico, GMP-AMP cíclico (cGAMP), dinucleótidos cíclicos sintéticos (CDN) como MK-1454 y
15 ADU-S100 (MIW815), y moléculas pequeñas como WO2019027858, WO20180093964, WO2017175156, WO2017175147.

Los anticuerpos terapéuticos pueden tener especificidad contra una variedad de antígenos diferentes. Por ejemplo, los anticuerpos terapéuticos pueden dirigirse a un antígeno asociado a un tumor, de modo que la unión del anticuerpo al antígeno
20 promueva la muerte de la célula que expresa el antígeno. En otro ejemplo, los anticuerpos terapéuticos pueden dirigirse a un antígeno de una célula inmunitaria, de modo que la unión del anticuerpo impida la regulación a la baja de la actividad de la célula que expresa el antígeno (y, por ende, promueva la actividad de la célula que expresa el antígeno). En algunas situaciones, un anticuerpo terapéutico puede
25 funcionar a través de múltiples mecanismos diferentes (por ejemplo, puede i) promover la muerte de la célula que expresa el antígeno, y ii) evitar que el antígeno provoque la regulación a la baja de la actividad de las células inmunitarias en contacto con la célula que expresa el antígeno).

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos anticancerosos
30 adicionales incluyen anticuerpos que serían bloqueantes o inhibidores de la diana: CTLA-4 (incluidos ipilimumab o tremelimumab), PD-1 o PD-L1 (incluidos atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, sasanlimab o pembrolizumab), LAG-3, TIM-3 o TIGIT.

En otra forma de realización, tales agentes terapéuticos anticancerosos
35 adicionales incluyen anticuerpos que son agonistas de 4-1BB, OX40, GITR, ICOS o

CD40.

En otra forma de realización, la terapia contra el cáncer puede ser una terapia de células CAR-T.

Ejemplos de anticuerpos terapéuticos son: un anticuerpo anti-OX40, un anticuerpo anti-4-1BB, un anticuerpo anti-HER2 (incluido un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) anti-HER2), un anticuerpo biespecífico anti-CD47 / anti-PD-L1 y un anticuerpo biespecífico anti-P-cadherina / anti-CD3. Ejemplos de agentes citotóxicos que pueden incorporarse en un ADC incluyen una antraciclina, una auristatina, una dolastatina, una combretastatina, una duocarmicina, un dímero de pirrolobenzodiazepina, un dímero de indolino-benzodiazepina, una enedina, una geldanamicina, una maytansina, una puromicina, un taxano, un alcaloide de la vinca, una camptotecina, una tubulisina, una hemiasterlina, una espliceostatina, una pladienolida y sus estereoisómeros, isómeros, análogos o derivados. Los agentes inmunomoduladores de ejemplo que pueden incorporarse en un ADC incluyen ganciclovir, etanercept, tacrolimus, sirolimus, voclosporina, ciclosporina, rapamicina, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolgate mofetilo, metotrexato, glucocorticoides y sus análogos, citoquinas, factores de crecimiento de células madre, linfoquinas, factor de necrosis tumoral (TNF), factores hematopoyéticos, interleucinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 e IL-21), factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF)), interferones (por ejemplo, interferones- alfa, beta y gama), el factor de crecimiento de células madre designado "factor S 1", la eritropoyetina y la trombopoyetina, o una combinación de estos.

Ejemplos adicionales de anticuerpos terapéuticos pueden incluir los siguientes antígenos, donde también se incluyen a continuación anticuerpos de ejemplo dirigidos al antígeno (entre paréntesis después del antígeno). Los antígenos siguientes también pueden denominarse "antígenos diana" o similares en la presente. Los antígenos diana para los anticuerpos terapéuticos en la presente incluyen, por ejemplo: 4-1BB (por ejemplo, utomilumab); 5T4; A33; receptor de alfa-folato 1 (por ejemplo, mirvetuximab soravtansina); Alk-1; BCMA [por ejemplo, véase US9969809]; BTN1A1 (por ejemplo, véase WO2018223809). por ejemplo véase WO2018222689); CA-125 (por ejemplo abagovomab); Carboanhidrasa IX; CCR2; CCR4 (por ejemplo mogamulizumab); CCR5 (por ejemplo leronlimab); CCR8; CD3 [por ejemplo blinatumomab (CD3/CD19 biespecífico), CD3/P-cadherina biespecífico, CD3/BCMA

biespecífico] CD19 (por ejemplo blinatumomab, MOR208); CD20 (por ejemplo ibritumomab tiuxetan, obinutuzumab, ofatumumab, rituximab, ublituximab); CD22 (inotuzumab ozogamicin, moxetumomab pasudotox); CD25; CD28; CD30 (por ej. brentuximab vedotin); CD33 (por ejemplo, gemtuzumab ozogamicina); CD38 (por ejemplo, daratumumab, isatuximab), CD40; CD-40L; CD44v6; CD47 (por ejemplo, Hu5F9-G4, CC-90002, SRF231, B6H12); CD52 (por ejemplo, alemtuzumab); CD56; CD63; CD79 (por ejemplo, polatuzumab vedotina); CD22 (inotuzumab ozogamicina, moxetumomab pasudotox); CD25; CD28; CD30 (por ejemplo, brentuximab vedotin); CD38 (por ejemplo, daratumumab, isatuximab) polatuzumab vedotina); CD80; CD123; CD276 / B7-H3 (por ejemplo omburtamab); CDH17; CEA; ClhCG; CTLA-4 (por ejemplo ipilimumab, tremelimumab), CXCR4; desmogleína 4; DLL3 (por ejemplo rovalpituzumab tesirina); DLL4; E-cadherina; EDA; EDB; EFNA4; EGFR (por ejemplo cetuximab, depatuxizumab mafodotin, necitumumab, panitumumab); EGFRvIII; Endosialina; EpCAM (por ejemplo oportuzumab monatox); FAP; receptor de acetilcolina fetal; FLT3 (por ejemplo, véase WO2018/220584); GD2 (por ejemplo, dinutuximab, 3F8); GD3; GITR; GloboH; GM1; GM2; HER2/neu [por ejemplo, margetuximab, pertutumumab, panitumumab]. margetuximab, pertuzumab, trastuzumab; ado-trastuzumab emtansina, trastuzumab duocarmazina, [véase US8828401]; HER3; HER4; ICOS; IL-10; ITG-AvB6; LAG-3 (por ejemplo, relatlimab); Lewis-Y; LG; Ly-6; M-CSF [véase US7326414]; MCSP; mesotelina; MUC1; MUC2; MUC3; MUC4; MUC5AC; MUC5B; MUC7; MUC16; Notch1; Notch3; Nectina-4 (por ejemplo, enfortumab vedotina); HER3; HER4; HER4; ICOS; IL-10; ITG-AvB6; LAG-3 (por ejemplo, relatlimab) por ejemplo enfortumab vedotina); OX40 [véase US7960515]; P-Cadhereína [véase WO2016/001810]; PCDHB2; PDGFRA (por ejemplo olatumab); Antígeno de células plasmáticas; PolySA; PSCA; PSMA; PTK7 [véase US9409995]; Ror1; SAS; SCR6; SLAMF7 (por ejemplo elotuzumab); SHH; SIRPa (por ejemplo ED9 por ejemplo ED9, Effi-DEM); STEAP; TGF-beta; TIGIT; TIM-3; TMPRSS3; precursor del TNF-alfa; TROP-2 (por ejemplo sacituzumab govitecan); TSPAN8; VEGF (por ejemplo bevacizumab, brolucizumab); VEGFR¹ (por ejemplo ranibizumab); VEGFR² (por ejemplo ramucirumab, ranibizumab); Wue-1.

Los agentes de imagen de ejemplo que pueden incluirse en un ADC incluyen fluoresceína, rodamina, fósforos de lantánidos y sus derivados, o un radioisótopo unido a un quelante. Ejemplos de fluoróforos incluyen, pero sin limitación, isotiocianato de fluoresceína (FITC) (por ejemplo, 5-FITC), amidita de fluoresceína (FAM) (por ejemplo, 5-FAM), eosina, carboxifluoresceína, eritrosina, Alexa Fluor® (por ejemplo,

Alexa 350, 405, 430, 488, 500, 514, 532, 546, 555, 568, 594, 610, 633, 647, 660, 680, 700 o 750), carboxitetrametilrodamina (TAMRA) (por ejemplo, 5,-TAMRA), tetrametilrodamina (TMR) y sulforodamina (SR) (por ejemplo, SR101). Los ejemplos de quelantes incluyen, pero sin limitación, el ácido 1,4,7,10-tetraaciclododecano-
5 N,N',N'',N'''-tetraacético (DOTA), el ácido 1,4,7-triazaciclododecano-1,4,7-triacético (NOTA), el ácido 1,4,7-triazaciclono-nano, ácido 1-glutárico-4,7-acético (deferoxamina), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) y ácido 1,2-bis(o-aminofenoxi)etano-N,N',N',N'-tetraacético) (BAPTA).

10 Las proteínas terapéuticas de ejemplo que pueden incluirse en un ADC incluyen una toxina, una hormona, una enzima y un factor de crecimiento.

Los polímeros biocompatibles de ejemplo que pueden incorporarse en una ADC incluyen polímeros solubles en agua, como el polietilenglicol (PEG) o sus derivados y polímeros biocompatibles que contienen zwitteriones (por ejemplo, un polímero que contiene fosforilcolina).

15 Los polímeros biocompatibles de ejemplo que pueden incorporarse en un ADC incluyen oligonucleótidos antisentido.

La invención también se refiere al uso de radiación en combinación con cualquier agente terapéutico anticanceroso administrado en la presente. Más específicamente, los compuestos de la invención pueden administrarse en
20 combinación con terapias adicionales, como radioterapia y/o quimioterapia.

Estos agentes y compuestos de la invención pueden combinarse con vehículos farmacéuticamente aceptables como solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y similares. El régimen de dosificación particular, es decir, la dosis, el momento y la repetición, dependerá del individuo en particular y de su historial médico.

25

Kits

Otro aspecto de la invención proporciona kits que comprenden el compuesto de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención. Un kit puede incluir, además del compuesto de la invención o composición
30 farmacéutica de este, agentes diagnósticos o terapéuticos. Un kit también puede incluir instrucciones para su uso en un método diagnóstico o terapéutico. En algunas formas de realización, el kit incluye el compuesto o una composición farmacéutica de este y un agente de diagnóstico. En otras formas de realización, el kit incluye el compuesto o una composición farmacéutica de este y uno o más agentes terapéuticos.

35 En aún otra forma de realización, la invención comprende kits que son

adecuados para su uso en la forma de realización de los métodos de tratamiento descritos en la presente. En una forma de realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la invención en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. En otra forma de realización, el kit comprende uno o más compuestos de la invención en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención y un recipiente para la dosificación y un recipiente para la dosificación.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida están generalmente disponibles en fuentes comerciales o pueden prepararse utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Muchos de los compuestos utilizados en la presente, están relacionados o pueden derivarse de compuestos en los que se ha producido uno o más de interés científico o necesidad comercial. Por consiguiente, tales compuestos pueden ser uno o más de los siguientes: 1) disponibles comercialmente; 2) Expresados en la bibliografía o 3) preparados a partir de otras sustancias comúnmente disponibles por un experto en la técnica utilizando materiales expresados en la bibliografía.

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción descritos a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, véase la sección Ejemplos más adelante. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque a continuación se discuten materiales de partida y reactivos específicos, pueden sustituirse otros materiales de partida y reactivos para proporcionar uno o más de una variedad de derivados o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse aún más a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

La persona experta apreciará que las condiciones experimentales expuestas en los esquemas que siguen son ilustrativas de condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de la invención.

Se apreciará además, que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente del descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

5 En la preparación de compuestos de la invención se observa que algunos de los métodos de preparación útiles para la preparación de los compuestos descritos en la presente pueden requerir la protección de funcionalidad remota (por ejemplo, una amina primaria, amina secundaria, carboxilo, etc. en un precursor de un compuesto de la invención). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza
10 de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. El uso de tales métodos de protección/desprotección también está dentro de la habilidad en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, 8^a
15 edición.

 Por ejemplo, si un compuesto contiene una funcionalidad amina o ácido carboxílico, tal funcionalidad puede interferir con las reacciones en otros sitios de la molécula si se deja sin protección. Por consiguiente, tales funcionalidades pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado (PG) que puede eliminarse en un
20 paso posterior. Los grupos protectores adecuados para la protección de aminas y ácidos carboxílicos incluyen los grupos protectores utilizados habitualmente en la síntesis de péptidos (como N-ter-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) para aminas y ésteres de alquilo inferior o bencílico para ácidos carboxílicos) que generalmente no son químicamente reactivos
25 en las condiciones de reacción descritas y típicamente pueden eliminarse sin alterar químicamente otras funcionalidades en un compuesto de la invención.

Detalles experimentales generales

 Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) de ¹H y ¹⁹F se
30 registraron en el espectrómetro Bruker XWIN-NMR (400 o 700 MHz). Las resonancias ¹H y ¹⁹F se expresan en partes por millón (ppm) a partir del tetrametilsilano. Los datos de NMR de ¹H se expresan como multiplicidad (por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quint, quíntuple; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; br s, singlete amplio). Para los espectros obtenidos en CDCl₃, DMSO-d₆ y CD₃OD, se
35 utilizaron los protones residuales (7,27, 2,50 y 3,31 ppm, respectivamente) como

referencia interna. Todas las constantes de acoplamiento observadas, *J*, se indican en hercios (Hz). No siempre se observan protones intercambiables.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Jasco P-2000 o un Rudolph Autopol IV. Todos los compuestos finales se purificaron hasta $\geq 95\%$ de pureza, a menos que se especifique lo contrario. Cuando se conoce la estereoquímica absoluta, se utilizan etiquetas (R,S). Cuando no se conoce la estereoquímica absoluta, los nombres generados por el software se modifican para incluir prefijos (+)- y (-)- según las rotaciones ópticas, y se utilizan etiquetas (*R**/*S**) para mostrar la configuración relativa.

Los espectros de masas, MS (*m/z*), se registraron utilizando, ya sea, ionización por electrospray (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Cuando procede, y a menos que se indique lo contrario, los datos *m/z* proporcionados corresponden a los isótopos ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br y ^{127}I .

La nomenclatura está escrita según lo descrito por la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) generada dentro de Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231. La denominada convención de nomenclatura proporcionada con Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231 es bien conocida por los expertos en la técnica y se cree que la convención de nomenclatura proporcionada con Perkin Elmers Chemdraw 18.0.0.231 se ajusta en general a las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) sobre Nomenclatura de la Química Orgánica y a las reglas del Índice CAS.

Abreviaturas

- ac es acuoso;
- Bn es bencilo
- Boc es ter-butoxicarbonilo;
- Boc₂O es di-ter-butil dicarbonato;
- br es amplio;
- ^tBu es ter-butilo;
- °C son grados centígrados;
- CDCl₃ es deuterocloroformo;
- δ es desplazamiento químico;
- d es doblete;
- dd es doblete de dobletes;
- ddd es doblete de dobletes de dobletes;

- dt es doblete de tripletes;
DCM es diclorometano; cloruro de metileno;
DIPEA es N-etildiisopropilamina, también conocida como N,N-diisopropiletilamina;
DMAP es 4-dimetilaminopiridina;
- 5 DMF es N,N-dimetilformamida;
DMSO es dimetilsulfóxido;
DMSO-d₆ es deuterodimetilsulfóxido;
ee es exceso enantiomérico;
ESI es ionización por electrospray;
- 10 Et₂O es éter dietílico;
EtOAc es acetato de etilo;
EtOH es etanol;
Et₃N es trietilamina;
g es gramo;
- 15 HPLC es cromatografía líquida de alta presión;
hr(s) es hora(s);
L es litro;
LCMS es cromatografía líquida espectrometría de masas;
m es multiplete;
- 20 M es molar;
m-CPBA es ácido 3-cloroperbenzoico;
MeOD-d₄ es metanol deuterado;
MeOH es metanol;
2-MeTHF es 2-metil tetrahidrofurano;
- 25 mg es miligramo;
MHz es mega Hertz;
min(s) es minuto(s);
mL es mililitro
mmol es milimol
- 30 mol es mol;
MOM es grupo metoximetil éter;
MS (m/z) es pico del espectro de masas;
NMR es resonancia magnética nuclear;
Pd/C es paladio sobre carbón;
- 35 Pd(dppf)Cl₂ es [1,1'-bis(difenilfino)ferroceno]dicloropaladio(II);

pH es potencia de hidrógeno;

ppm son partes por millón

psi son libras por pulgada cuadrada

q es cuartete

5 rpm son revoluciones por minuto

ta es temperatura ambiente;

RT es tiempo de retención;

RuPhos Pd G3 es (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]metanosulfonato de paladio(II) (número CAS: 1445085-77-7);

10 s es singlete;

SEMCl es cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo;

SEM es 2-(trimetilsilil)etoximetil;

SFC es cromatografía de fluidos supercríticos;

t es triplete;

15 TBAF es fluoruro de ter-butil amonio;

TFA es ácido trifluoroacético;

THF es tetrahidrofurano;

TLC es cromatografía en capa fina;

TMSCN es trimetilsililcianuro;

20 TsCl es cloruro de p-toluenosulfonilo;

μL es microlitro; y

μmol es micromol.

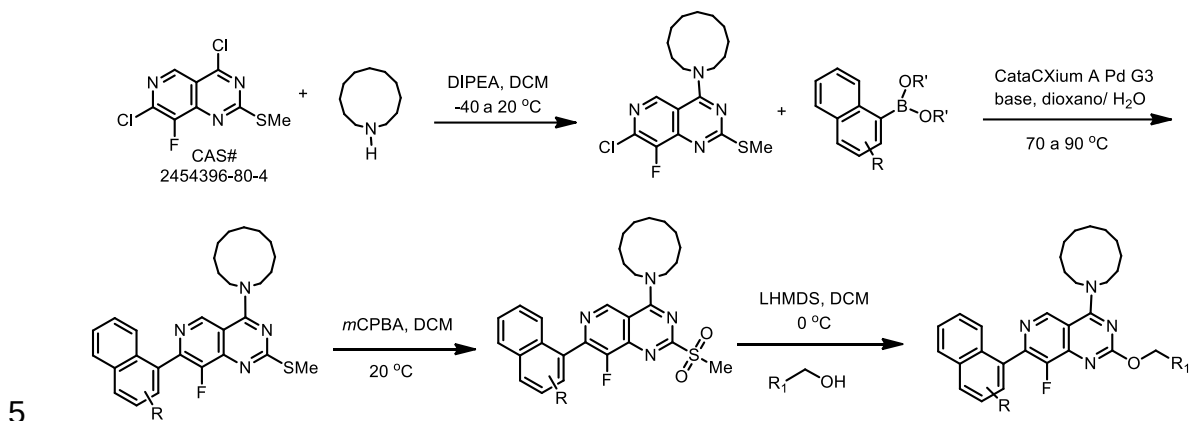
25 Los esquemas descritos a continuación pretenden proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente invención contienen un único centro quiral. En los esquemas siguientes, los métodos generales para la preparación de los compuestos se muestran en forma racémica o enantioenriquecida. Será evidente para un experto en la técnica que todas las transformaciones sintéticas pueden realizarse de manera exactamente similar tanto si los materiales están enantioenriquecidos como si son racémicos. Además, la resolución al material ópticamente activo deseado puede tener lugar en cualquier punto deseado de la secuencia utilizando métodos bien conocidos como los descritos en la presente y en la literatura química.

35

Métodos generales:

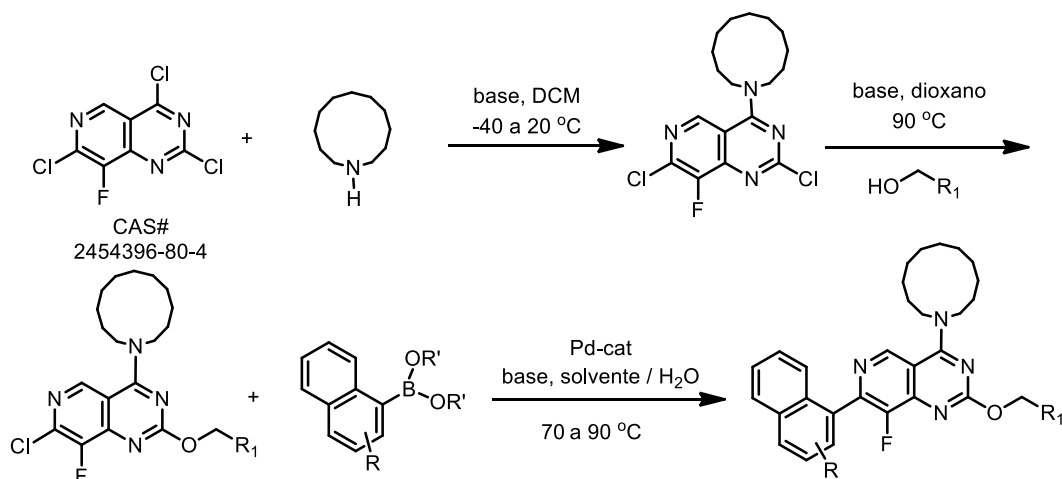
Salvo que se indique lo contrario, las variables de los esquemas I-III tienen el mismo significado que se define en la presente.

Esquema I: Método general A



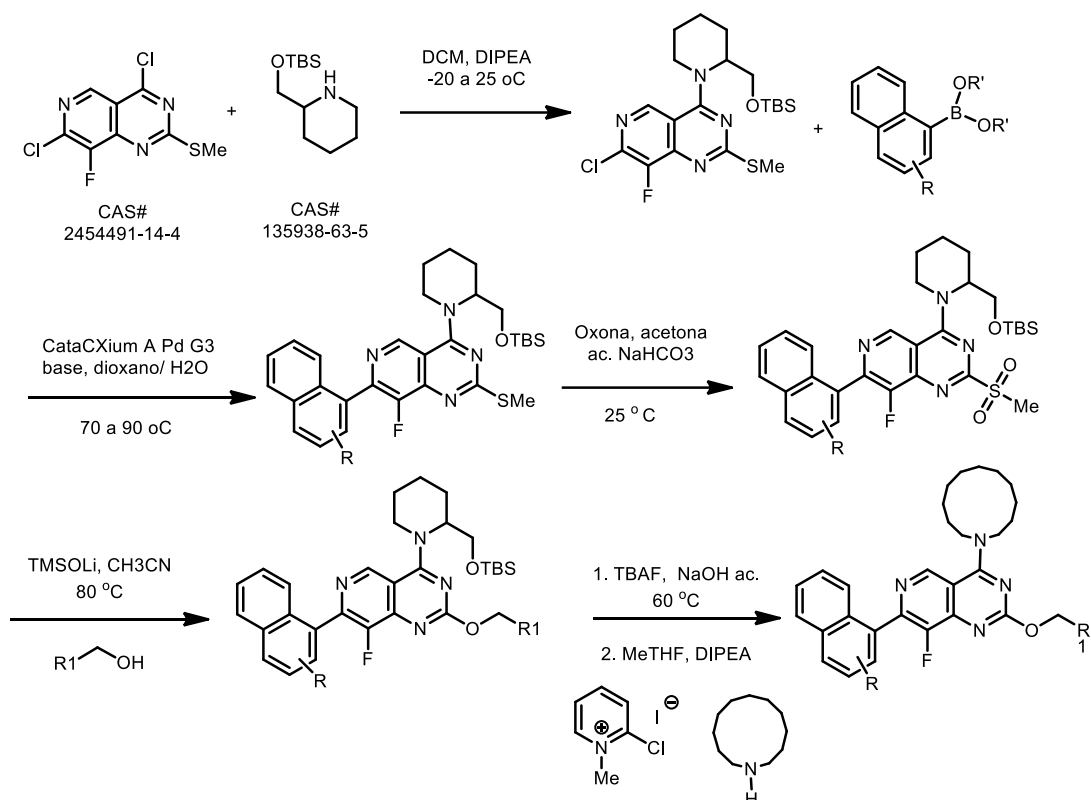
Como se ejemplifica en el Esquema I, 4,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina (CAS#: 2454396-80-4) puede tratarse con una amina en presencia de una base eficaz (como DIPEA) en un solvente apropiado (como DCM) para proporcionar un aducto mediante una reacción de SnAr en la posición 4-cloro. Una reacción de Suzuki en la posición 7-cloro aporta el grupo naftol utilizando un catalizador de paladio (como CataCXium A Pd G3) y una base (como K₂CO₃ o K₃PO₄) en un solvente adecuado como dioxano/agua. La oxidación del grupo 2-tiometilo a la sulfona puede realizarse utilizando un oxidante (como *m*CPBA) en un solvente (como DCM). El grupo sulfona resultante puede ser desplazado por un nucleófilo de alcohol (como ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol, CAS# 2097518-76-6) utilizando una base adecuada (como LHMDS) en un disolvente adecuado (como DCM). En algunos casos, el penúltimo intermedio puede contener grupos protectores, que pueden eliminarse mediante pasos adicionales en la secuencia sintética utilizando condiciones conocidas en la técnica (March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure 8^a Edición o Protecting Groups, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

Esquema II: Método general B



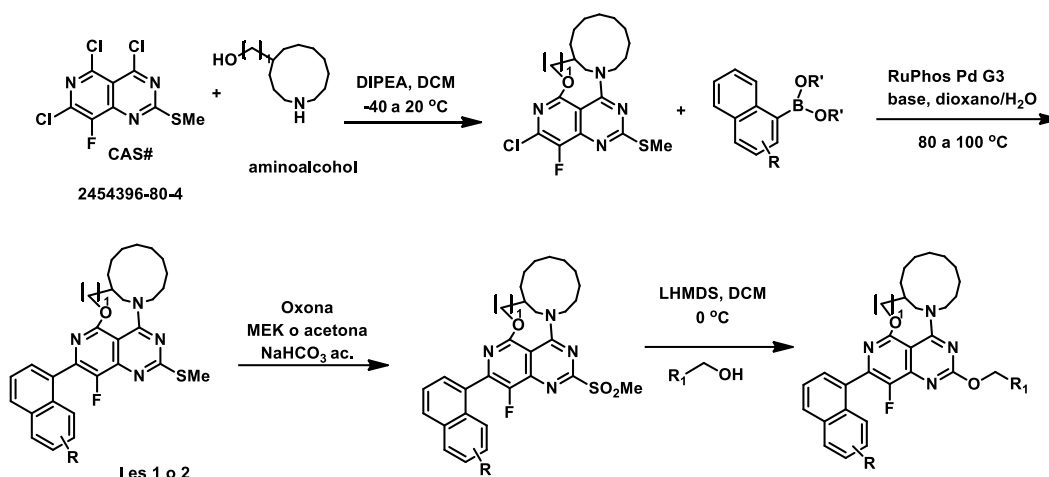
- Como se ejemplifica en el Esquema II, la 2,4,7-tricloro-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidina (CAS# 2454396-80-4) puede tratarse con una amina en presencia de una base efectiva (como DIPEA) en un disolvente apropiado (como DCM) para proporcionar un aducto a través de una reacción de SnAr en la posición 4-cloro. Una
- 5 segunda reacción de SnAr en la posición 2-cloro trae un nucleófilo de alcohol (como ((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol, CAS# 2097518-76-6) en presencia de una base (como DIPEA) en un disolvente apropiado (como 1,4-dioxano) a temperatura elevada (como 90 °C). Una reacción de Suzuki en la posición 7-cloro
- 10 trae el grupo naftol usando un catalizador de paladio (como Pd(OAc)₂/dppf) y una base (como NaOH) en un solvente adecuado como CH₃CN/agua.

Esquema III: Método general C



Como se ejemplifica en el **Esquema III**, la 4,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina (CAS# 2454491-14-4) puede tratarse con una amina marcadora de posición (como 2-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidina) en presencia de una base eficaz (como DIPEA) en un disolvente apropiado (como DCM) para proporcionar un aducto mediante una reacción de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ en la posición 4-cloro. Una reacción de Suzuki en la posición 7-cloro trae el grupo naftol usando un catalizador de paladio (como CataCXium Pd G3) y una base (como K_3PO_4) en un solvente adecuado (como THF/agua). La oxidación del grupo tiometilo a sulfona se puede lograr usando un oxidante (como Oxona tamponado) en un solvente (como acetona/agua). Una segunda reacción de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ en la posición 2-sulfonilo genera un alcohol nucleófilo (como ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol) en presencia de una base (como como LiOTMS) en un solvente apropiado (como CH_3CN) a temperatura elevada (como 80 °C). La amina marcadora de posición se puede eliminar utilizando una base (como NaOH) en presencia de una fuente de fluoruro (como TBAF) a temperatura elevada (como 60 °C). Luego se agrega la amina C4 deseada en presencia de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y una base efectiva (como DIPEA) en un solvente apropiado (como 2-MeTHF) para proporcionar un aducto a través de una reacción de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ a la posición 4-oxo.

Esquema IV: Método general D

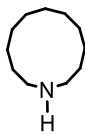


- Como se ejemplifica en el Esquema IV, la 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina puede tratarse con un aminoalcohol (cíclico o acíclico) en presencia de una base eficaz (como DIPEA) en un solvente adecuado (como DCM) para proporcionar un aducto mediante una reacción S_NAr en la posición 4-cloro. Una reacción de Suzuki en la posición 7-cloro aporta el grupo naftol o naftilo utilizando un catalizador de paladio (como RuPhos Pd G3) y una base (como K_2CO_3 o K_3PO_4) en un solvente adecuado como dioxano/agua. La oxidación del grupo 2-tiometilo a la sulfona puede realizarse utilizando un oxidante (como Oxona) en un solvente acuoso tamponado que contenga $NaHCO_3$ y acetona o metiletilcetona. El grupo sulfona resultante puede ser desplazado por un nucleófilo de alcohol (como ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol, CAS# 2097518-76-6) utilizando una base adecuada (como LHMDS o LiOTMS) en un disolvente adecuado (como CH_3CN).
- En algunos casos, el penúltimo intermedio puede contener grupos protectores, que pueden eliminarse mediante pasos adicionales en la secuencia sintética utilizando condiciones conocidas en la técnica (March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 8ª Edición o Protecting Groups, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, como cromatografía en columna, cristalización, HPLC de fase inversa o SFC.

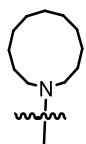
La variable R^1 en los Esquemas I-III es la misma que la definida en las formas de realización E1-E31 de la presente.

La variable R en los **Esquemas I-III** representa de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y alquínilo C_2-C_3 , como se define en las formas de realización y reivindicaciones de la presente.

La variable R' en los **Esquemas I-III** puede ser, pero no se limita a H, o alquilo C₁-C₅, en donde los dos R' pueden unirse para formar un anillo, R' no forma parte de las definiciones de las reivindicaciones de la presente.



- 5 La amina tal como se proporciona en los esquemas I-III es una estructura genérica que corresponde a la definición de R² tal como se define en las formas de realización E1-E31, en las que R² es:



La variable R¹ del **Esquema IV** es la misma que la definida en las formas de realización E32-E60 de la presente.

- 10 La variable R del **Esquema IV** representa de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, halógeno, CN, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y alquinilo C₂-C₃, como se define en las formas de realización y reivindicaciones de la presente.

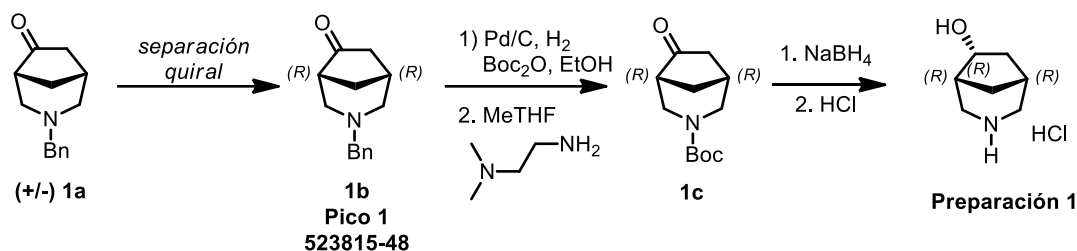
- 15 La variable R' en el **Esquema IV** puede ser pero no se limita a H, o alquilo C₁-C₅, en donde los dos R' pueden unirse para formar un anillo, R' no forma parte de las definiciones en las reivindicaciones de la presente.

- 20 El aminoalcohol del **Esquema IV** es un resto genérico representativo que puede formar la estructura de anillo tetracíclico deseada tal como se define en formas de realización tales como E32 (en la que R² y R⁵ se toman opcionalmente juntos para formar un heterocicloalquilo de 4-8 miembros) y E39. El aminoalcohol puede ser un resto acíclico que puede tener la estructura de anillo tricíclico deseada como se define en realizaciones tales como E32 cuando R² y R⁵ no se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 4-8 miembros.

- 25 Los intermedios sintéticos como se definen generalmente en los esquemas anteriores son útiles para preparar compuestos de la invención y la síntesis de tales intermedios no comerciales se proporciona como aspectos adicionales de esta invención.

PREPARACIONES:

- 30 **Preparación 1:** (1R,5R,6R)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol

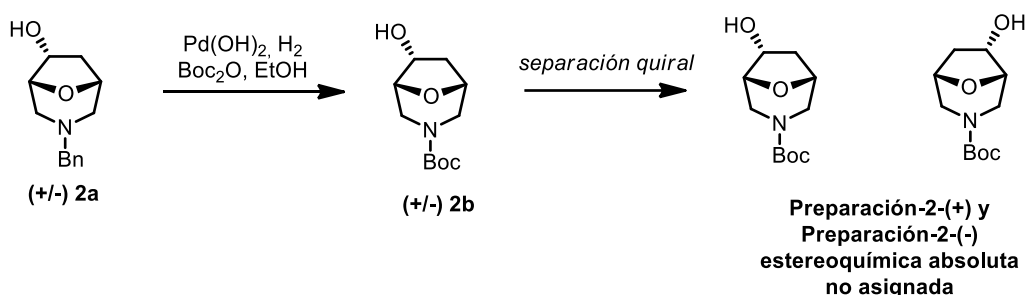


La separación quiral de **1a** (700 g, 3,2 mol), preparada como se describe en J. Med. Chem. 2012, 55(10), 4605, se llevó a cabo usando SFC quiral (columna AS-H, fase móvil de 95/5 CO₂/EtOH, volumen iny. de 2 mL, caudal de 2,5 mL/min, 35 °C).

- 5 Los tiempos de retención utilizando la columna prep. AS-H fueron de 3,01 min. para el pico 1 y de 3,70 min. para el pico 2 con resolución de línea de base. El material del pico 1 tenía una relación er de 100/0. El material del pico 1 (**1b**, 294 g, 1,37 mol) de la separación quiral se disolvió en EtOH (3,2 L) y se añadió Boc₂O (486 g, 2,23 mol) seguido de Pd/C al 10 % (10 g). La reacción se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de H₂
- 10 (60 psi) durante 18 h. A continuación, se añadió Pd/C fresco (5 g) y se continuó agitando bajo H₂ (60 psi) durante 30 min. La HPLC mostró que se había eliminado todo el grupo bencílico. El catalizador se filtró y la mayor parte del EtOH se eliminó al vacío para obtener un aceite amarillo. Se añadió heptano (500 mL) y la mezcla se coevaporó para eliminar todo el EtOH posible. El residuo amarillo se disolvió en 2-
- 15 MeTHF (1,8 L) y se enfrió en un baño de agua helada. Cuando la temperatura interna fue inferior a 5 °C, se añadió N,N-dimetiletilendiamina (105 mL, 0,956 mol) para apagar el exceso de Boc₂O. Tras la adición, se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La reacción se volvió a enfriar en un baño de hielo y se añadió HCl 1 N (800 mL) a pH 2 mientras se mantenía la
- 20 temperatura interna por debajo de 20 °C. Las capas se separaron y se añadió HCl 1 N (800 mL). Se separaron las capas y la capa aq. se extrajo con 2-MeTHF (1 x 300 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera y se secó sobre MgSO₄. El solvente se eliminó para dar un aceite amarillo. La coevaporación con heptano (250 mL) dio 286 g de un aceite bruto con un 89 % de pureza por HPLC. Se
- 25 añadió heptano (1,1 L) al aceite y la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Cuando la temperatura interna alcanzó los 9 °C, la mezcla se enturbió. Se añadieron algunos cristales de semilla y se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos que se formaron se recogieron por filtración lavándolos con una pequeña cantidad de heptano frío. Tras
- 30 secado por succión se obtuvo (1R,5R)-6-oxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de ter-butilo (**1c**, 237 g, 77 %, 97,4 % de pureza por HPLC) como sólido blanco. Una

solución de **1c** (5,0 g, 22 mmol) en MeOH (100 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaBH₄ (924 mg, 24,4 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a ta durante 1 h. El metanol se eliminó al vacío y el residuo resultante se separó entre NaHCO₃ sat. aq y EtOAc. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y el extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 5,5 g del alcohol protegido con Boc, un sólido blanco. El rendimiento fue ligeramente superior al 100 % debido a la presencia de EtOAc residual en la muestra. NMR ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,81 (dd, J = 12,2 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 12,5 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 1,2, 13,2 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 7,0, 10,6, 13,9 Hz, 1H), 2,14 (br s, 2H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,46 - 1,41 (m, 1H), 1,15 (td, J = 2,8, 14,0 Hz, 1H). A una solución del alcohol Boc-prottegido (5,0 g, 22 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl en dioxano (25 mL de 4 N, 100 mmol). La evolución de gas fue inmediata. La reacción se agitó a ta durante 5 min y se formó un precipitado blanco. Tras 1 h adicional, la reacción se diluyó con heptano y el sólido blanco se recogió por filtración. El sólido se secó durante la noche a alto vacío para dar sal HCl de (1R,5R,6R)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol, **Preparación 1** (3,5 g, 97 %) como polvo blanco. NMR ¹H (400 MHz, D₂O) δ = 4,63 - 4,54 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 2,6, 12,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 12,7 Hz, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 3H), 1,77 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H); MS: [M+H]⁺ 128,1.

Preparación 2-(+) y Preparación 2-(-): ter-butil-(1R*,5R*,6R*)-6-hidroxi-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato y ter-butil-(1S*,5S*,6S*)-6-hidroxi-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato



25

Se preparó una mezcla racémica de (+/-) **2a** como se describe en la patente US 2013/0079321. Se trató la mezcla óptica de (+/-) **2a** (3,80 g, 16,6 mmol) con Boc₂O (5,7 g, 26 mmol) y Pd(OH)₂ sobre carbono (4 g) en EtOH (40 mL) a 50 °C bajo 30 psi de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió y agitó en éter de petróleo (30

30

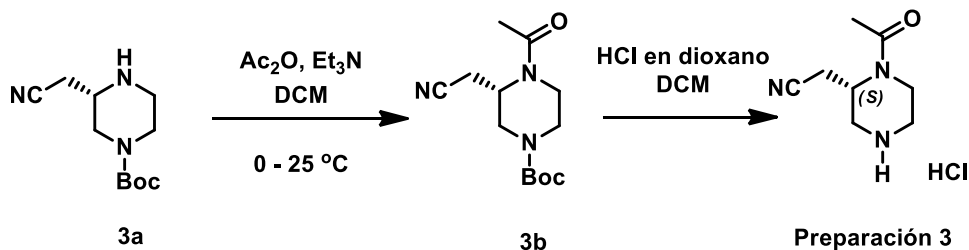
mL) durante 1 h y se filtró. La torta filtrada se secó al vacío para obtener una mezcla racémica de **(+/-) 2b** (3,4 g, 87 %) como sólido blanco. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,32 (ddd, J = 4,1, 6,0, 10,6 Hz, 1H), 4,14 (br s, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 2H), 3,56 (br s, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,96 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J = 7,9, 10,8, 12,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,21 - 1,13 (m, 1H), MS: 130 [M+H-Boc]⁺.

La mezcla racémica de **(+/-) 2b** se resolvió mediante SFC quiral como sigue: 850 mg de **(+/-) 2b** se separaron en sus enantiómeros usando SFC quiral (columna Chiralpak IG SFC 5um 21x250 mm, fase móvil de 90/10 CO₂/MeOH isocrática, 120 bar, caudal de 70 mL/min).

Pico 1 = **Preparación 2-(+)**: [α]_{D22} +10,7 (c 0,3, MeOH), 392 mg, > 99,0 % ee.

Pico 2 = **Preparación 2-(-)**: [α]_{D22} -27,1 (c 0,1, MeOH), 294 mg, 98 % ee.

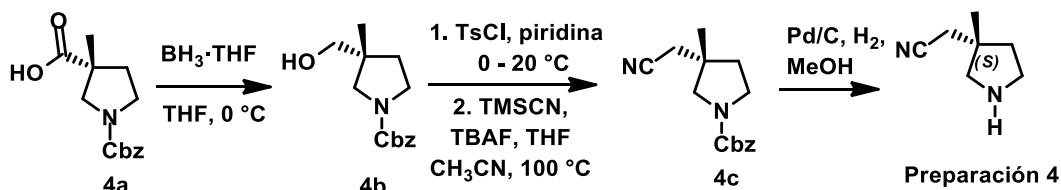
Preparación 3: (S)-2-(1-acetilpiperazin-2-il)acetonitrilo



El compuesto **3a** se preparó como se describe en J. Med. Chem. 2020, 63(13), 6679. Al compuesto **3a** (4,9 g, 22 mmol) y Et₃N (3,3 g, 33 mmol) en DCM (50 mL) se añadió anhídrido acético (2,44 g, 23,9 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 1 h a 20 °C, la LCMS mostró la formación de producto. La mezcla se lavó con NaHCO₃ sat. aq. (100 mL x 2) y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico sat. aq. (100 mL x 2), salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Tras filtración y concentración, se obtuvo **3b** (6,2 g) como aceite amarillo. NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,66 (s, 1H), 3,87 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 195,2 Hz, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); MS: [M+H+Na]⁺ 290. A una disolución de **3b** (5,80 g, 21,7 mmol) en DCM (40 mL) se añadió HCl en dioxano (15 mL, 4 M) y la mezcla se agitó durante 5 h a 25 °C. La LCMS mostró la formación de producto y un sólido blanco precipitó de la solución. El sólido se filtró y se secó para obtener la sal (S)-2-(1-acetilpiperazin-2-il)acetonitrilo HCl, **Preparación 3** (5 g, rendimiento bruto). NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (d, J = 67,0 Hz, 2H), 4,83 (d, J = 149,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 226,7, 14,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 1H), 3,40 - 2,74 (m, 6H), 2,11 (d, J = 26,4 Hz, 3H), MS: 168 [M+H]⁺.

Preparación 4: (S)-2-(3-metilpirrolidin-3-il)acetonitrilo

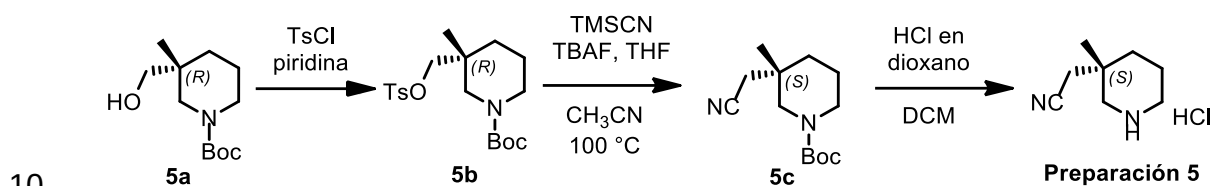
piridina



El ácido (R)-1-((benciloxi)carbonil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (**4a**, 0,700 g, 2,66 mmol) se disolvió en THF (10 mL). Se añadió gota a gota $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (7,98 mL de 1 M, 7,98 mmol) a 0°C . A continuación, la reacción se calentó hasta 25°C y se agitó a 25°C durante 2 h. El análisis LCMS mostró que **4a** se había consumido y se observó el alcohol deseado **4b**. La reacción se apagó mediante adición gota a gota de MeOH (10 mL). La solución resultante se concentró y purificó mediante cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0 - 40 % EtOAc en éter de petróleo para proporcionar **4b** (600 mg, 90 %) como un aceite incoloro. NMR ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,41-7,21 (m, 5H), 5,05 (d, 2H, $J = 3,5$ Hz), 3,59 (br d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,2-3,4 (m, 4H), 3,12-2,93 (m, 1H), 1,94-1,73 (m, 1H), 1,65-1,44 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), MS: 250,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. A una disolución de **4b** (600 mg, 2,41 mmol) en piridina (20 mL) se añadió TsCl (551 mg, 2,89 mmol) por porciones a 0°C . A continuación, la disolución se calentó a 0°C . A continuación, la solución se calentó a 25°C y se agitó durante 24 h. El análisis LCMS mostró que **4b** se había consumido y se observó el producto deseado. La piridina se eliminó al vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener (R)-3-metil-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (1,9 g) como sólido amarillo bruto, que se utilizó directamente en el paso siguiente. MS: 404.1 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$. El (R)-3-metil-3-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato crudo (2,41 mmol) anterior se disolvió en CH_3CN (30 mL). Se añadieron TMSCN (836 mg, 8,43 mmol) y TBAF (8,43 mL de 1,0 M en THF, 8,43 mmol). La solución resultante se calentó a 100°C durante 16 h. El análisis LCMS mostró que el tosilato se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0 - 60 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener **4c** (620 mg, 100 %) como un aceite incoloro. NMR ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,46-7,25 (m, 5H), 5,06 (d, 2H, $J = 2,9$ Hz), 3,55-3,34 (m, 2H), 3,37-3,12 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 1,98-1,67 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, $J = 2,2$ Hz). La NMR muestra indicios de rotación restringida alrededor del enlace N-Cbz, MS: 281,1 $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$. A una

disolución de 4c (200 mg, 0,774 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C al 10 % (41 mg). La reacción se agitó a 25 °C bajo H₂ (1 atm) durante 4 h. El análisis LCMS mostró que se consumió 4c y se observó el producto. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener (S)-2-(3-metilpirrolidin-3-il)acetonitrilo, **Preparación 4** (120 mg) como un aceite incoloro. NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,83 (br s, 1H), 3,07 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 2,86 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 2,75 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 2,43 (s, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), MS: 125,2 [M+H]⁺.

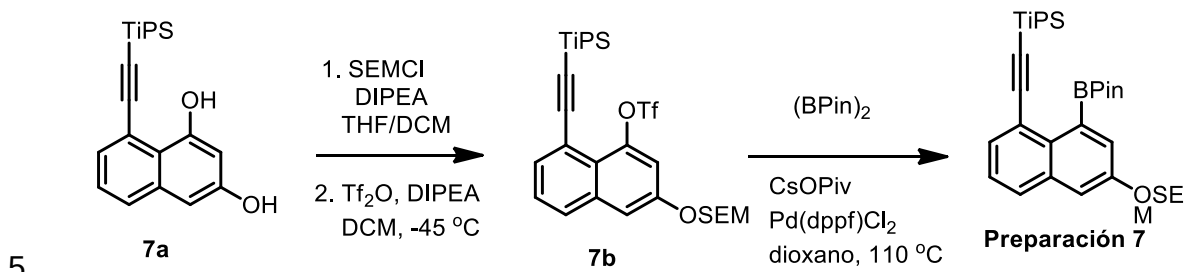
Preparación 5: (S)-2-(3-metilpiperidin-3-il)acetonitrilo



El compuesto **5a** (R)-3-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilito (900 mg, 3,92 mmol) se disolvió en piridina (30 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió TsCl (1,5 g, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 24 h. El análisis LCMS mostró que **5a** se consumió y se observó **5b**. La piridina se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N aq. (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener **5b** (550 mg, 37 %) como una goma. NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,78 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,92 - 3,65 (m, 2H), 3,36 (br s, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 2H), 3,04 (br d, 1H, J = 13,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,70 - 1,54 (m, 1H), 1,52 - 1,46 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 0,86 (s, 3H), MS: 328,1 [M+H-56 tert-butil]⁺. A una disolución de **5b** (450 mg, 1,17 mmol) en CH₃CN (20 mL) se añadió TMS-CN (233 mg, 2,35 mmol) y TBAF (1,17 mL de 1 M en THF, 1,17 mmol). La solución se calentó a 100 °C durante 24 h. El análisis LCMS mostró que **5b** se consumió y se observó **5c**. El CH₃CN se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 - 15 % EtOAc en éter de petróleo, para dar (S)-3-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo, **5c** (240 mg, 70 %) como aceite incoloro. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,64 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,99 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 2H), 1,76 - 1,51 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (s, 3H). A una solución de **5c** (200 mg, 0,839 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl en dioxano (1,0 mL de 4 N, 4,0 mmol). A continuación, la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. El análisis LCMS mostró que se consumió **5c** y se observó la **preparación 5**. La reacción se concentró para obtener la sal (S)-2-(3-metilpiperidin-3-

= 5,7 Hz, 1H), 2,96 - 2,70 (m, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 1H). MS: 129,1 [M+H]⁺.

Preparación 7: trimetil[2-({[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-{[tri(propan-2-il)silil]etil}naftalen-2-il]oxi}metoxi)etil]silano.



El compuesto **7a** se preparó como se describe en el documento WO2021041671. A una mezcla de **7a** (30,2 g, 88,7 mmol) y DIPEA (17,2 g, 133 mmol) en DCM/THF (500 mL/50 mL) se añadió SEMCl (14,8 mg, 88,7 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo para obtener el intermedio protegido con SEM como aceite amarillo (21,5 g, 51 %). NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 1,21 - 1,15 (m, 21H), 1,00 - 0,94 (m, 2H), -0,00 (s, 9H), MS: 471 [M+H]⁺.

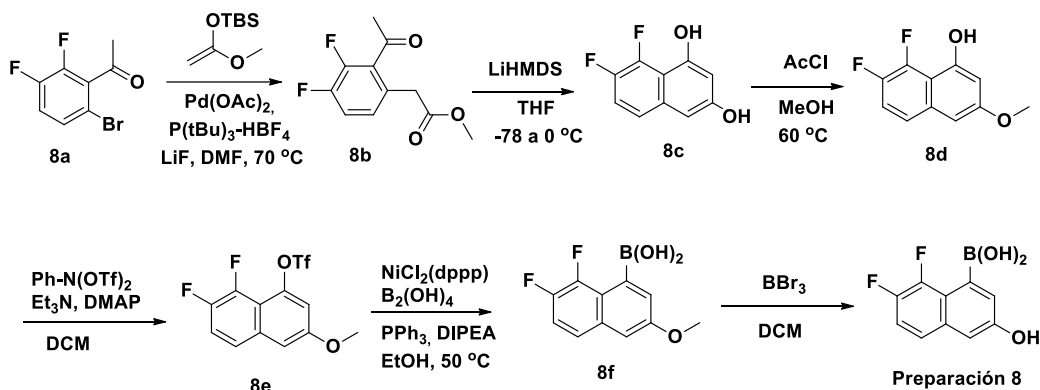
10 El intermedio protegido con SEM (21,5 g, 45,7 mmol) se disolvió en DCM (300 mL). Se añadió DIPEA (11,8 g, 91,3 mmol) y la reacción se enfrió a -45 °C. Se añadió gota a gota Tf₂O (19,3 g, 68,5 mmol) y la reacción se agitó a -45 °C durante 1 h. El análisis por TLC (5 % EtOAc en éter de petróleo) indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (200 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL).

20 El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo para obtener **7b** (26,8 g, 97 %) como un aceite naranja. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 1,16 (d, J = 5,9 Hz, 21H), 1,01 - 0,93 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). A una mezcla de **7b** (6,00 g, 9,95 mmol), se añadió bis(pinacolato)diboro (5,05 g, 19,9 mmol) y pivalato de cesio (4,66 g, 19,9 mmol) en dioxano (100 mL). Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (728 mg, 0,995 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 48 h bajo N₂. El análisis LCMS mostró la formación de producto. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó mediante

30 cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 10-30 % de DCM en éter de petróleo

para obtener trimetil[2-({[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-{[tri(propan-2-il)silil]etil}naftalen-2-il]oxi}metoxi)etil]silano, **Preparación 7** (2,58 g, 45 %) como un aceite naranja. NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,87 - 3,69 (m, 2H), 1,43 (s, 12H), 1,15 (s, 21H), 1,01 - 0,95 (m, 2H), 0,00 (s, 9H), MS: 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 8: ácido (7,8-difluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)borónico.

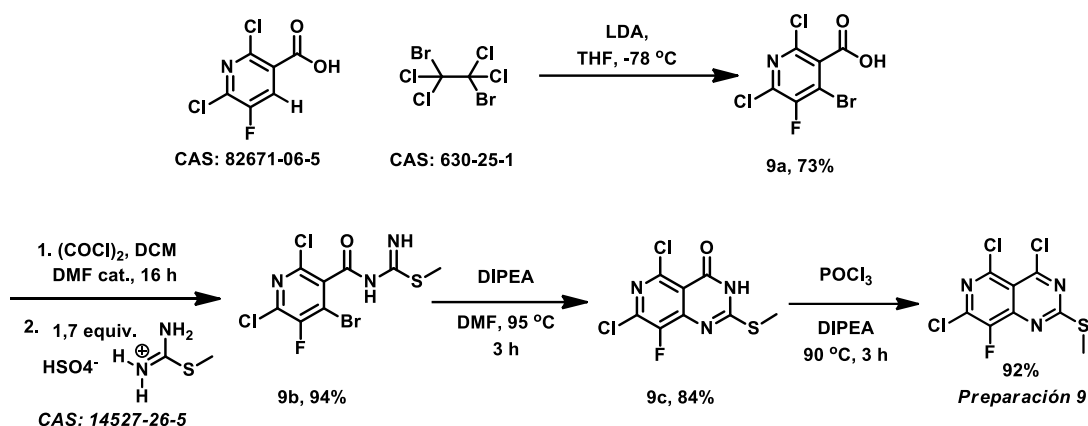


El compuesto 1-(6-bromo-2,3-difluorofenil)etan-1-ona (8a), (7,39 g, 31,4 mmol) se disolvió en DMF (79 mL). Se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (706 mg, 3,14 mmol), (tert-Bu) $_3\text{P-HBF}_4$ (1,82 g, 6,29 mmol) y LiF (4,89 mg, 189 mmol) seguidos de ter-butiltil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (18,4 g, 97,5 mmol). Se hizo burbujear N_2 a través de la mezcla durante 10 min y la reacción se calentó a 70 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a ta y se añadieron H_2O (50 mL) y EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (100 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (5 x 50 mL) y se concentró. El residuo se disolvió en Et_2O (100 mL) y se añadió heptano (200 mL) seguido de la eliminación del heptano para eliminar la DMF residual por azeótropo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0 - 100 % EtOAc en heptano para obtener 8b (6,24 g, 87 %) como un aceite. NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (dt, J = 9,5, 8,3 Hz, 1H), 6,97 (ddd, J = 8,4, 4,4, 1,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,62 (d, J = 3,8 Hz, 3H). A una disolución de 8b (6,24 g, 27,3 mmol) en THF (273 mL) a -78 °C se añadió gota a gota LiHMDS (49,2 mL de 1 M en THF, 49,2 mmol). La reacción se enrojeció y se agitó durante 5 min, tras lo cual se sustituyó el baño a -78 °C por un baño de hielo. Después de 15 min, la reacción se completó según el análisis LCMS y se apagó añadiendo HCl 2M (100 mL). Se añadió EtOAc (100 mL) y se agitó durante varios minutos. Se separaron las capas y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato

de sodio para obtener 8c (4,91 g, 91 %) como un sólido rojo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. Una disolución de MeOH (125 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (37,3 g, 476 mmol). Tras una ligera exotermia, se dejó que la reacción alcanzara de nuevo 0 °C. A continuación, se añadió una solución de 8c (4,91 g, 25,0 mmol) en MeOH (50 mL). La reacción se ajustó con un condensador de reflujo y se calentó a 60 °C durante 6,5 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de 0 - 50 % EtOAc en heptano para obtener 8d (3,78 g, 72 %) como un sólido beige. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (ddd, J = 9,2, 4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 2H), 6,63 (d, J = 22,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). A una solución de 8d (3,78 g, 40,2 mmol) en DCM (90 mL) se añadió Et₃N (3,64 g, 36,0 mmol) N,N-Bis(trifluorometilsulfonil)anilina (7,71 g, 21,6 mmol) y DMAP (110 mg, 0,899 mmol). La reacción se agitó a ta durante 8 h. Se añadió N,N-bis(trifluorometilsulfonil)anilina adicional (1,29 g, 3,60 mmol) y la reacción se dejó agitar durante otras 11 h. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaOH 1N (50 mL). La capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0-30 % EtOAc en heptano, para dar 8e (6,7 g) como un sólido que supera el rendimiento teórico. Como la NMR mostró baja pureza, el material se purificó de nuevo usando una columna Gold Isco de 220 g y eluyendo con un gradiente de 0-30 % de EtOAc en heptano para dar 8e (5,18 g, 84 %) como sólido beige. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (ddd, J = 9,2, 4,6, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 9,4, 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), MS: 210 [M+H-SO₂CF₃]⁺. Se añadieron etanol (56 mL) y DIPEA (7,91 mL, 45,4 mmol) a un matraz que contenía 8e (5,18 g, 15,1 mmol). Se añadieron tetrahidroxidiborano (2,04 g, 22,7 mmol), cloruro de níquel (II) 1,3-bis(difenilfosfino)propano (410 mg, 0,757 mmol) y trifenilfosfina (397 mg, 1,51 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. La reacción se calentó a 50 °C durante 17 h. La LCMS muestra un nuevo pico que es más polar pero no se ioniza. La mezcla se diluyó con EtOAc y el producto se extrajo con NaOH 1N (2 x 75 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 6N hasta pH = 1 y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). El EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener ácido (7,8-difluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)borónico, **Preparación 8** (3,6 g, 99 %) como un sólido blanco. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,50 (ddd, J = 1,7, 4,7, 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 7,9, 9,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), con los protones B(OH)₂ apareciendo como un pico muy amplio entre 2 - 3 ppm, dependiendo de la concentración, NMR ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ = -141,77 (d, J = 18

Hz, 1F), -144,32 (d, J = 20 Hz, 1F).

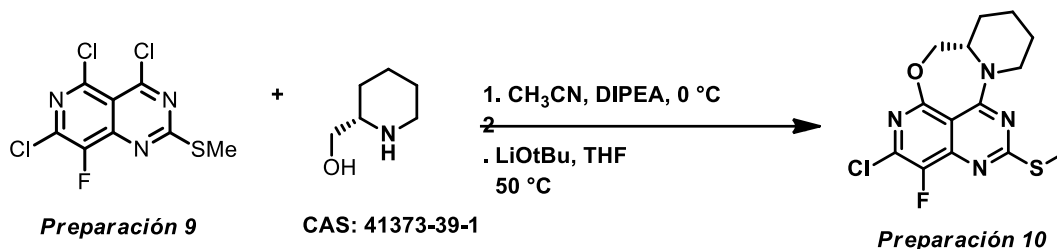
Preparación 9: 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina



- 5 La diisopropilamina (44,1 mL, 314 mmol) se disolvió en THF (300 mL) y la disolución se enfrió a -78 °C. Se añadió n-BuLi (114 mL de 2,5 M en hexanos, 286 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó durante 45 min. y se añadió CAS: 82671-06-5 (30 g, 143 mmol) como disolución en THF (75 mL) durante 6 min. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. CAS: 630-25-1 (69,8 g, 214 mmol) se añadió como
- 10 disolución en THF (120 mL) durante 10 min. La reacción se mantuvo a -78 °C durante 2 h y se comprobó por LCMS. Se observó un nuevo pico con M-H = 242 (producto - CO₂H) (modo iónico negativo). La mezcla se apagó añadiendo agua (120 mL). Después de agitar durante 10 min, a -78 °C, se retiró el baño frío y se añadió HCl 6 N (90 mL). La capa acuosa de pH = 1 se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico
- 15 combinado se lavó con salmuera (x2) y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del solvente dio un sólido que se agitó en heptano (250 mL) durante 1 h para eliminar el subproducto tetracloroetileno. Tras filtración, el sólido se lavó con heptano (3 x 100 mL) y se secó para obtener **9a**, 30,3 g (73 %) como sólido de color crema. NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO) d -114,17. Una solución de **9a** (30,2 g, 104 mmol) se suspendió en
- 20 DCM (420 mL). Se añadió cloruro de oxalilo (25,0 mL, 300 mmol) seguido de DMF (40 mg). Después de 2 h de agitación, todavía había sólidos y podían verse burbujas formándose. Así pues, se dejó agitar la mezcla durante toda la noche (16 h). Tras agitar durante 16 h a temperatura ambiente, los sólidos se disolvieron y la mezcla se convirtió en una solución amarilla. Los solventes se eliminaron al vacío para obtener
- 25 33,3 g de cloruro ácido como sólido de color canela. En otro matraz de 500 mL de base redonda se agitó el sulfato de metilimidotiocarbamato (33,2 g, 177 mmol) con Na₂CO₃ semisaturado (80 mL) dando una disolución clara. Se añadió Et₂O (60 mL) a

esta disolución que se enfrió a 10 °C. A continuación, se añadió lentamente el cloruro ácido de **9a** como disolución en EtOAc (120 mL), controlando la temperatura con un termómetro interno. Se observó una exotermia muy ligera y se retiró el baño de hielo una vez completada la adición. Después de calentar a TA, la mezcla se agitó durante 5 30 min, mientras se controlaba el consumo del cloruro ácido utilizando ionización en modo negativo y buscando que no hubiera más **9a** presente (la hidrólisis se produce durante la LCMS dando el ácido). Una vez completada la reacción, se observó la formación de un producto limpio y un nuevo pico con M+H = 360 con patrón multihalógeno. La mezcla se repartió entre agua (100 mL) y EtOAc (150 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat. (x1), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener 35 g de 9b (93 %) como un sólido de color canela que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (br s, 1 H), 9,53 (br s, 1 H), 2,40 (s, 3 H). 9b (14,7 g, 40,7 mmol) se disolvió en DMF (45 mL) y se añadió DIEA 15 (14,2 mL, 81,4 mmol). La reacción se calentó a 95 °C bajo N₂ durante 3 h, momento en el que el análisis LCMS mostró una conversión limpia al producto ciclado (9c) con M+H = 282, 284. Después de enfriar a TA, la solución de la mezcla se disolvió en DMF (45 mL). Después de enfriar a TA, la solución de la mezcla se vertió en un tampón acuoso de pH 5 y 100 g de hielo y la solución resultante se ajustó a pH 3 utilizando 20 HCl 6 N. Tras la adición a la solución acuosa fría, precipitó de la solución un sólido amarillo pálido. Este precipitado se recogió en un embudo Buchner y se lavó con agua (x3) para obtener, tras secado, 9,6 g de 9c (84 %). NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO) d 135,4. A un matraz que contenía 9c (5,6 g, 20 mmol) se añadió DIEA (7,1 mL, 28,6 mmol) y la suspensión se enfrió a 0 °C bajo N₂. Se añadió POCl₃ (30 mL, 320 mmol) 25 en una porción y se retiró el baño de hielo. La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. El análisis LCMS (muestra disuelta en MeOH) mostró dos aductos monometanol con M+H = 294 con patrón isotópico Cl₂. El POCl₃ se eliminó al vacío persiguiendo el exceso de POCl₃ con una mezcla de tolueno y DCM (x2). Tras eliminar todos los volátiles, el sólido naranja resultante se cargó en seco en una columna de sílice ISCO 30 de 80 g y se purificó utilizando un gradiente de 0 - 100 % EtOAc en heptano, manteniendo el 100 % de EtOAc durante 7 volúmenes de columna, ya que el producto se desprende lentamente de la columna. La concentración de las fracciones proporcionó 5,7 g (95 %) de la **Preparación 9** como un sólido naranja. NMR ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 165,5, 157,2, 148,6, 146,7, 146,0, 143,2, 137,4, 137,3, 114,8, 35 12,9; NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO) d -135,5.

Preparación 10: (8aS)-5-cloro-4-fluoro-2-(metilsulfanil)-8,8a,9,10,11,12-hexahidro-7-oxa-1,3,6,12a-tetraazabenz[4,5]ciclohepta[1,2,3-de]naftaleno

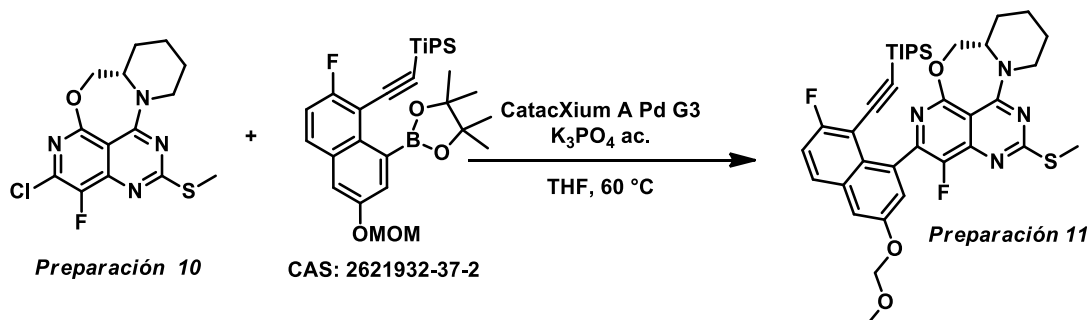


5 **La preparación 9** (1,25 g, 3,70 mmol) se suspendió en CH₃CN (24 mL) y se añadió DIEA (0,668 mL, 3,83 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió (S)-piperidin-2-il metanol (421 mg, 3,65 mmol) como solución en THF (18 mL). Después de 8 minutos, se formó el primer enlace nitrógeno-carbono según se observó por LCMS. Se añadió LiOtBu (877 mg, 11,0 mmol) como disolución en THF (22 mL) y la

10 mezcla se calentó a 50 °C. Después de 4 h a 50 °C, el análisis LCMS mostró la conversión a la **Preparación 9**. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de agua y el producto se extrajo con DCM (50 mL x 4). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener la **Preparación 10** como sólido bruto. La purificación se realizó mediante cromatografía flash eluyendo con un

15 gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM para obtener 1,13 g de la **Preparación 10** (91 %). NMR ¹H (CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ 4,8-4,9 (m, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 2,97 (dt, 1H, J=2,5, 12,8 Hz), 2,7-2,7 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 3H), 1,5-1,7 (m, 2H), MS: 341,1 [M+H]⁺.

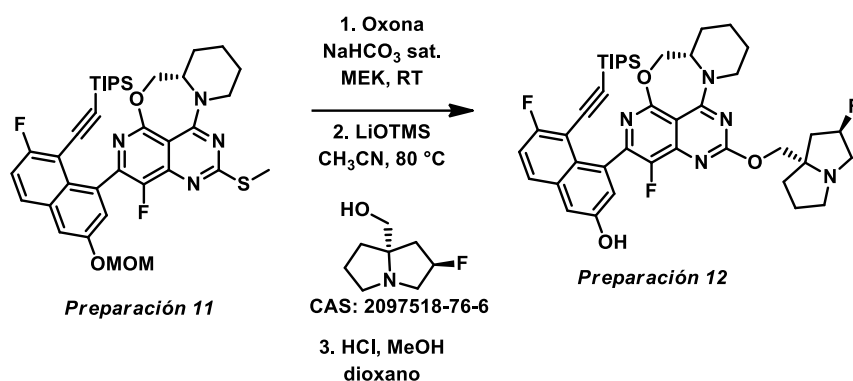
20 **Preparación 11:** (8aS)-4-fluoro-5-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-[[tri(propan-2-il)silil]etil]naftalen-1-il]-2-(metilsulfanil)-8,8a,9,10,11,12-hexahidro-7-oxa-1,3,6,12a-tetraazabenz[4,5]ciclohepta[1,2,3-de]naftaleno



25 **La preparación 10** (1,13 g, 3,32 mmol) y CAS: 2621932-37-2 se disolvieron en THF (33 mL). Se añadió K₃PO₄ acuoso (7,3 mL de 1,5 M, 11 mmol) y la mezcla se

purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió cataCXioA Pd G3 (241 mg, 0,332 mmol) y la y la mezcla se purgó con N₂ durante otros 5 min. La reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. El análisis por LCMS de la mezcla mostró que se consumió CAS: 2621932-37-2 y quedó algo de la **Preparación 10**. La mezcla se enfrió a TA y se purgó con N₂ durante otros 5 min. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con agua (40 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0-55 % EtOAc en heptano. La **preparación 11** eluye al 55 % de EtOAc para obtener 1,09 g (48 %) como sólido. NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,12 - 8,03 (m, 1H), 7,72 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 6,0, 2,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 88,0, 13,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 2H), 4,04 - 3,79 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,01 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 1,85 (ddd, J = 36,1, 23,2, 11,5 Hz, 4H), 1,72 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 0,86 (dd, J = 7,5, 3,9 Hz, 18H), 0,57 (dq, J = 15,0, 7,4 Hz, 3H), NMR ¹⁹F (377 MHz, DMSO) δ -107,27, -143,30, MS: 691,3 [M+H]⁺.

Preparación 12: (8aS)-4-fluoro-5-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-[[tri(propan-2-il)silil]etinil]naftalen-1-il]-2-[[[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]-8,8a,9,10,11,12-hexahidro-7-oxa-1,3,6,12a-tetraazabenz[4,5]ciclohepta[1,2,3-de]naftaleno



La **preparación 11** (944 mg, 1,37 mmol) se disolvió en metiletilcetona (47 ml) y NaCl sat. Se añadió NaHCO₃ (24 ml) seguido de Oxona (1,89 g, 3,07 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 40 min. en cuyo momento se observó una mezcla de sulfona y sulfóxido. El exceso de Oxona se inactivó con Na₂SO₃ sat. y el producto se extrajo en EtOAc (15 mL x 3). El extracto orgánico se lavó con salmuera (x1), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 966 mg (100 %) de la mezcla de sulfona/sulfóxido en forma de un sólido. EM: 707, 723 [M+H]⁺. Este

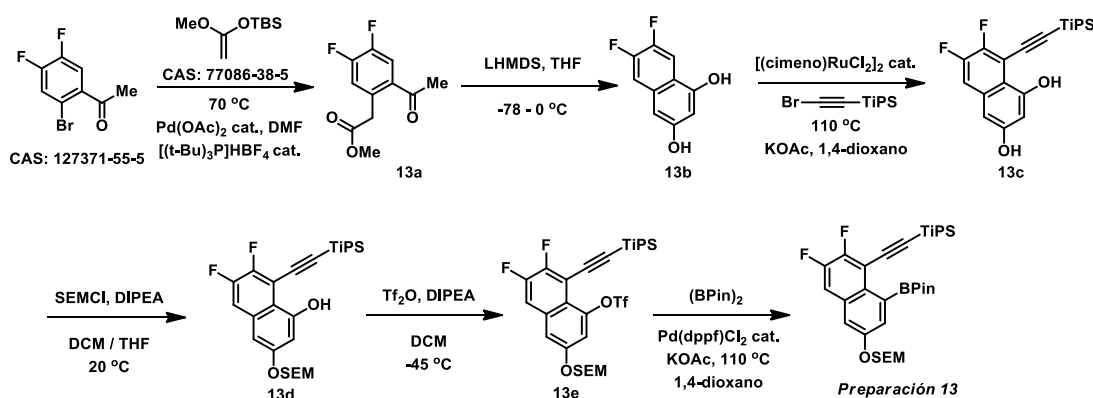
sólido se disolvió en CH₃CN (10 ml) y se añadió ((2R,7AS)-2-fluorohexahidro-1H-pirrolizin-7A-il)metanol (288 mg, 1,81 mmol) seguido de LiOTMS (435 mg, 4,52 mmol). La reacción se calentó y se agitó a 80 °C durante 20 min. El análisis LCMS mostró el consumo de materiales de partida tanto de sulfona como de sulfóxido. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con MeOH (5 ml). Se añadió HCl (4,8 ml de 4 M en dioxano, 19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. en cuyo momento se observó la desprotección completa de MOM. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se añadió EtOAc (80 ml). La capa de EtOAc se lavó con NaHCO₃ sat. aq. (x3) y la capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó sobre Celite.

10 Purificado El producto soportado de Celite se cargó en seco en una columna Gold ISCO de 40 g y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en heptano seguido de MeOH al 50 % en DCM. Tanto el producto deseado como el subproducto salieron durante el gradiente de MeOH al 50 % en DCM y las fracciones se concentraron y purificaron por segunda vez utilizando

15 una columna Gold ISCO de 24 g y eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-20 % en DCM. Las fracciones puras se agruparon y concentraron para dar 910 mg (80 %) de la Preparación 12 como un sólido. NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,46 (td, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H) , 7,19 (dd, J = 16,8, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 54,1 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 81,2, 12,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,31 (m, 2H), 4,13 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 43,2, 9,7 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 3,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,07 – 2,79 (m, 3H), 2,18 – 1,97 (m, 3H), 1,89 – 1,77 (m, 5H), 0,85 (td, J = 6,8, 6,3, 1,8 Hz , 18H), 0,57 (dq, J = 14,8, 7,3 Hz, 3H), NMR ¹⁹F (377 MHz, DMSO) δ -109,05, -143,64, -172,29, MS: 758,4 [M+H]⁺.

25

Preparación 13: {[2,3-difluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]naftalen-1-il]etil}tri(propan-2-il)silano



A una disolución de CAS 127371-55-5 (10,0 g, 42,5 mmol) y CAS 77086-38-5 (32,1 g, 170 mmol) en DMF seco (100 mL) se añadieron [(t-Bu)3P]HBF4 (4,94 g, 17,0 mmol), LiF (15,5 g, 596 mmol) y Pd(OAc)2 (1,91 g, 8,51 mmol) sucesivamente bajo N2. A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h, momento en el que el análisis LCMS mostró que se había consumido la metilcetona de partida. Tras enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de un taco de Celite, y el filtrado se diluyó con agua (500 mL). El producto se extrajo con EtOAc (4 x 250 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 200 mL), se secó sobre Na2SO4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de 0 - 35 % EtOAc en éter de petróleo para obtener 8,08 g de 13a (83 %) como sólido blanco. NMR 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 11,6, 8,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), MS: 229 [M+H]⁺. A continuación se disolvió 13a (6,98 mg, 30,6 mmol) en THF seco (306 mL) y se enfrió a -78 °C bajo N2. Se añadió LHMDs (55 mL de 1,0 M en THF, 55 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que el cetoéster de partida se había consumido y la mezcla se apagó con HCl 1M (55 mL) y se diluyó con agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na2SO4. Tras la concentración del extracto, se obtuvo el crudo 13b (6,42 g) como un sólido rojo. NMR 1H (400 MHz, MeOD) δ 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), MS: 197 [M+H]⁺. Este material crudo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. A una disolución de 13b (6,42 g, 32,7 mmol), y CAS 111409-79-1 (10,3 g, 39,3 mmol) en 1,4-dioxano seco (113 mL) se añadió dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) (2,01 g, 3,27 mmol) y KOAc (6,43 g, 65,5 mmol) bajo N2. A continuación, la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se diluyó con agua (200 mL). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó sobre Na2SO4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener 7,19 g de 13c (58 %) como sólido marrón. MS: 377 [M+H]⁺. A una mezcla de 13c (7,19 g, 19,1 mmol) y DIPEA (3,7 g, 28,7 mmol) en DCM (100 mL) y THF (10 mL) se añadió SEMCI (3,19 g, 19,1 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 24 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido y se detectó el producto deseado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de

gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 7,64 g de 13d (79 %) como aceite amarillo. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 5,4 Hz, 18H), 1,00 - 0,94 (m, 3H), 0,00 (s, 9H). A una mezcla de 13d (7,64 g, 15,1 mmol) en DCM (84 mL) se añadió DIPEA (3,9 g, 30,2 mmol) y la solución se enfrió a -30 °C antes de añadir Tf₂O (6,38 g, 22,6 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -30 °C durante 1 h, momento en el que el análisis por TLC mostró una nueva mancha. La mezcla resultante se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0~2 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener 5,69 g de 13e (59 %) como sólido amarillo. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, J = 10,1, 7,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,78 (dd, J = 9,7, 4,3 Hz, 2H), 1,24 (dd, J = 5,0, 3,3 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 5,0 Hz, 18H), 1,02 - 0,90 (m, 3H), 0,00 (s, 9H). A una disolución de 13e (5,69 g, 8,90 mmol) y B₂Pin₂ (4,52 g, 17,8 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (651 mg, 0,890 mmol) y KOAc (2,62 g, 26,7 mmol) bajo N₂. A continuación, la reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. El análisis LCMS mostró que el material de partida se había consumido y la mezcla se filtró a través de un taco de Celite. El filtrado se concentró para dar un crudo que se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0~5 % EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar 2,24 g de la Preparación 13 (41 %) como sólido amarillo. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 1,42 (s, 12H), 1,17 (d, J = 3,3 Hz, 18H), 0,98 - 0,94 (m, 2H), 0,87 (dd, J = 6,0, 2,7 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H), MS: 617 [M+H]⁺. Usando el Método General D, el éster borónico de la Preparación 13 se acopló a la Preparación 10 para obtener el Ejemplo 32 en 5 pasos.

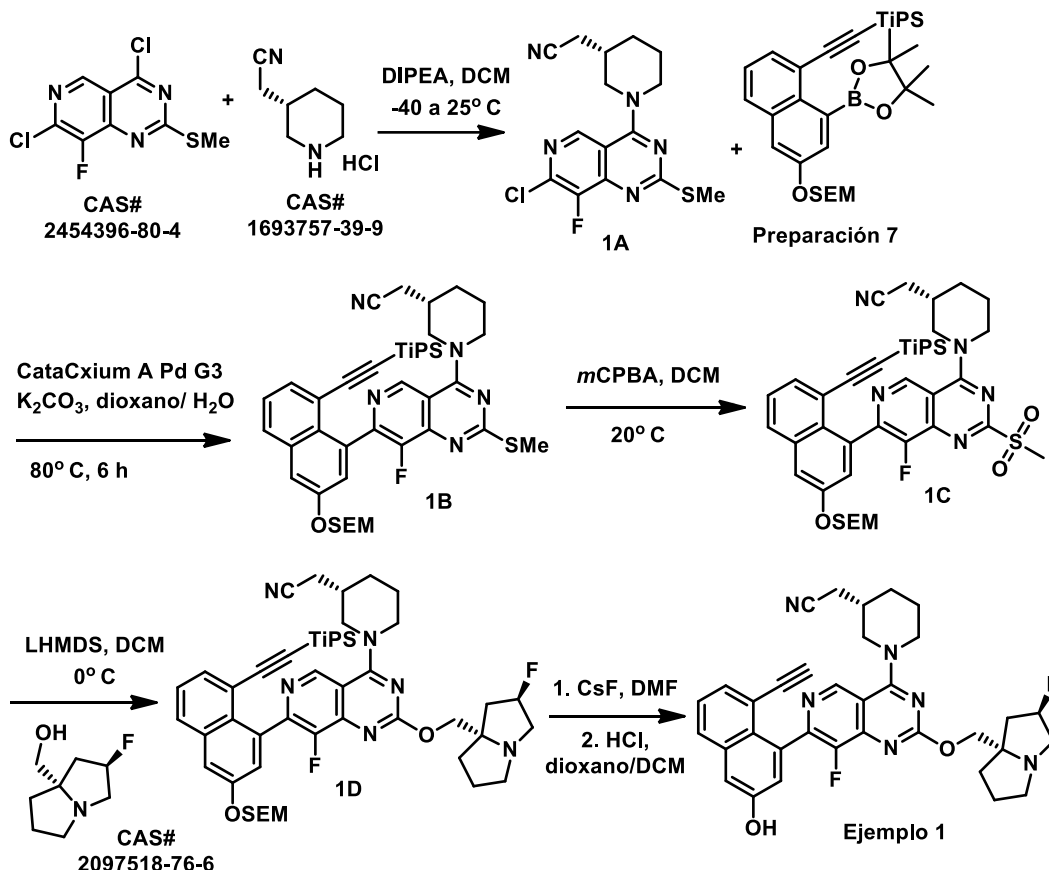
30

EJEMPLOS

Para que esta invención pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

35 **Ejemplo 1:** {(3S)-1-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[(2R,7aS)-2-

fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]piperidin-3-il]acetonitrilo.



Ejemplo 1 se preparó según el esquema anterior, que es representativo del Método General A.

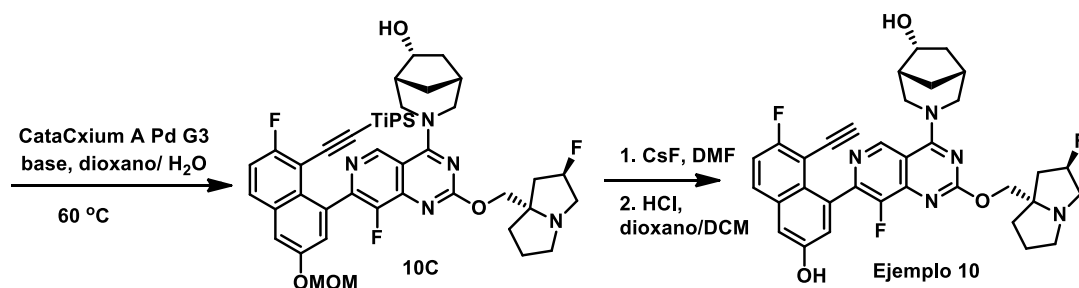
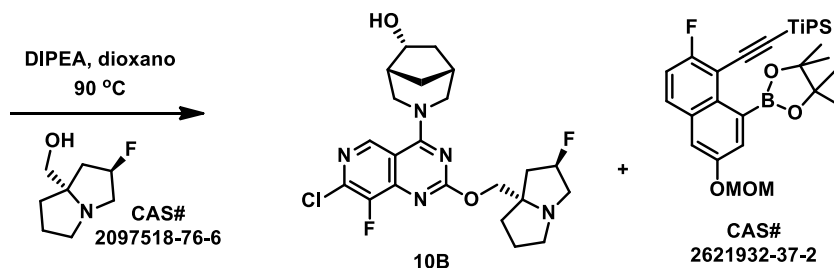
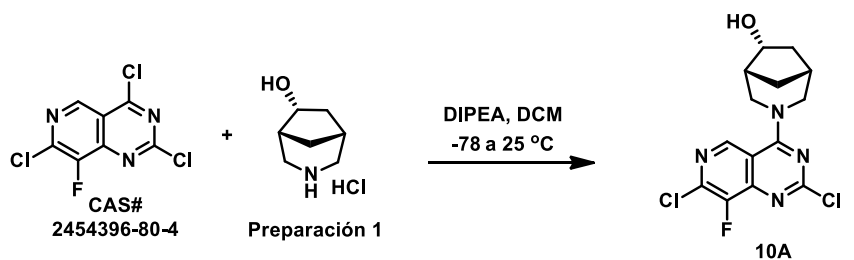
A una solución de CAS# 2454396-80-4 (215 mg, 0,814 mmol) y CAS# 1693757-39-9 (131 mg, 0,819 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DIPEA (316 mg, 2,44 mmol) a -40 °C bajo argón. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se calentó hasta t_a y se diluyó con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de 0 - 60 % EtOAc en éter de petróleo para obtener 1A (160 mg, 56 %) como sólido amarillo. NMR 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 4,48 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,63 (dd, J = 6,7, 4,0 Hz, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,94 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), MS: 352 [M+H]⁺. A una disolución de 1A (160 mg, 0,455 mmol) y **preparación 7** (343 mg, 0,591 mmol) en dioxano (10 mL) y H₂O (1 mL) se añadió CataCXio A Pd G3 (33,1 mg, 0,0455 mmol) y K₂CO₃ (189 mg, 1,36 mmol) bajo N₂ en un tubo. La reacción se agitó a 80 °C durante

6 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de 0 - 50 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener 1B (207 mg, 59 %) como sólido amarillo. NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,57 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,20 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,10 - 1,92 (m, 3H), 1,51 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,00 - 0,94 (m, 2H), 0,93 - 0,80 (m, 18H), 0,53 (dq, J = 14,4, 7,1 Hz, 3H), 0,05 (s, 1H), -0,00 (s, 9H), MS: 770 [M+H]⁺. A una solución de 1B (207 mg, 0,269 mmol) en DCM (10 mL) se añadió mCBPA (69,6 mg, 0,403 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na₂SO₃ sat. aq. (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras la concentración, se obtuvo 1C bruto (211 mg, 99 %) como un sólido amarillo. NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,81 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,98 (dd, J = 11,1, 6,6 Hz, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,04 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,96 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 0,86 (dd, J = 12,3, 5,1 Hz, 18H), 0,54 (dt, J = 14,9, 7,4 Hz, 3H), 0,05 (s, 3H), -0,00 (s, 9H), MS: 786 [M+H]⁺. A una disolución de 1C (211 mg, 0,263 mmol) y CAS# 2097518-76-6 (50,3 mg, 0,316 mmol) en DCM seco (10 mL) se añadió gota a gota LHMDs (0,289 mL de 1 M en THF, 0,289 mmol) bajo N₂ a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C hasta que se disolvió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM para obtener 1D (161 mg, 69 %) como un sólido amarillo. NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,48 (dd, J = 42,3, 11,5 Hz, 3H), 4,18 (dd, J = 23,5, 10,5 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,90 - 3,67 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 25,0, 11,6 Hz, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,77 - 2,67 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,96 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 0,97 (dd, J = 18,9, 10,0 Hz, 3H), 0,91 - 0,82 (m, 18H), 0,54 (tt, J = 15,0, 6,0 Hz, 3H), 0,11 - 0,02 (m, 3H), 0,02 -0,04 (m, 9H), MS: 881 [M+H]⁺. A una solución de 1D (160 mg, 0,182 mmol) en DMF (5 mL) se añadió CsF (276 mg, 1,82 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante

1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el alquino terminal bruto (132 mg, 99 %) se obtuvo como sólido amarillo y se utilizó para el paso siguiente sin purificación adicional. MS: 725 [M+H]⁺. A una disolución del alquino terminal bruto (120 mg, 0,166 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl (0,20 mL de 4 M en dioxano, 0,80 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por prep-HPLC (columna: Xbridge 5m C18 150 x 19 mm; fase móvil: CH₃CN-Agua (0,1 % de ácido fórmico); gradiente: 23 %-100 %; caudal: 20 mL/min) para dar {(3S)-1-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]piperidin-3-il}acetonitrilo, Ejemplo 1 (25,2 mg, 24 %) como sólido amarillo. NMR 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,48 - 5,15 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 25,6, 13,0 Hz, 3H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,20 - 2,97 (m, 5H), 2,83 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,13 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,92 - 1,71 (m, 4H), 1,47 (s, 1H), MS: 595 [M+H]⁺. Los Ejemplos 2-9 de la Tabla 1 se prepararon según el Esquema I/Método General A con modificaciones no críticas que un experto en la técnica podría apreciar.

20

Ejemplo 10: (1R,5R,6R)-3-[7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol.



Ejemplo 10 se preparó según el esquema anterior, que es representativo del Método General B.

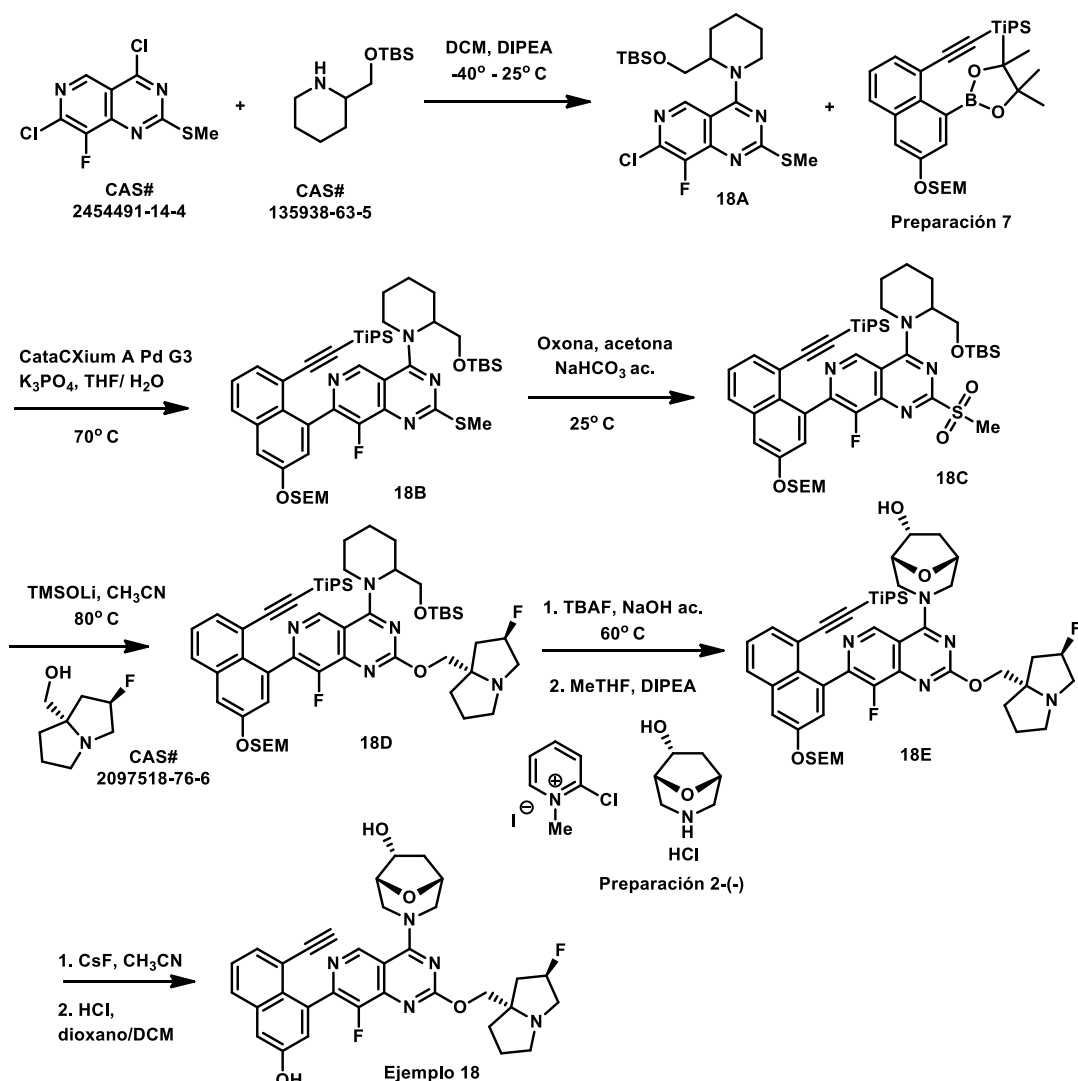
Se disolvió una solución de CAS# 2454396-80-4 (913 mg, 3,61) y la Preparación 1 (591 mg, 3,61 mmol) en DCM (72 mL). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió DIPEA (1,57 mL, 9,04 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y se retiró el baño frío. La reacción se dejó calentar hasta ta durante 1 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0 - 100 % EtOAc en heptano. Tras concentrar las fracciones puras, se obtuvo 10A (1,09 g, 88 %) como un sólido amarillo. NMR 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 - 1,24 (m, 1 H) 1,69 (s, 1 H) 1,79 (s, 1 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 2,16 - 2,22 (m, 1 H) 2,33 - 2,38 (m, 1 H) 3,45 (d br, J = 12,6 Hz, 1 H) 3,74 (d br, J = 12,5 Hz, 1 H) 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 4,46 (s br, 1 H) 4,58 (d br, J = 13,3 Hz, 1 H) 4,66 - 4,73 (m, 1 H) 9,21 (s, 1 H), MS: 343, 345 [M+H]⁺. Una disolución de 10A (1,22 g, 3,55 mmol) en dioxano (20 mL) se trató con DIPEA (1,24 mL, 7,11 mmol) y ((2R,7AS)-2-fluorohexahidro-1H-pirrolizin-7A-il)metanol (1,13 g, 7,11 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 48 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un aceite

naranja. El aceite naranja crudo se purificó mediante SFC para obtener 10B (890 mg, 54 %). NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,08 (s, 1 H) 5,16 - 5,41 (m, 1 H) 4,62 - 4,75 (m, 2 H) 4,47 (d br, J = 12,1 Hz, 1 H) 4,08 - 4,19 (m, 2 H) 4,00 (d, J = 10,3 Hz, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 3,33 (s, 1 H) 2,98 - 3,14 (m, 3 H) 2,73 - 2,91 (m, 1 H) 2,31 (br s, 1 H) 1,93 - 2,20 (m, 5 H) 1,72 - 1,91 (m, 4 H) 1,57 - 1,69 (m, 1 H) 1,11 - 1,26 (m, 1 H), MS 466 [M+H]⁺. A una mezcla de 10B (100 mg, 0,215 mmol) y CAS# 2621932-37-2 (132 mg, 0,258 mmol) en THF (2,5 mL) se añadió K₃PO₄ (150 mg, 0,708 mmol) y agua (0,25 mL). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la disolución durante 10 min y se añadió CataCXio A Pd G3 (15,6 mg, 0,0215 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 2 h. La LCMS muestra una reacción limpia y aproximadamente un 50 % de conversión al producto Suzuki. Se continuó calentando a 60 °C durante 18 h más. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0-20 % de iPrOH en DCM. Tras concentrar las fracciones puras, se obtuvo 10C (130 mg, 74 %) como polvo amarillo. NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,62, 9,26 (2s, 1H, rotámero menor y mayor respectivamente), 8,10 (dd, J = 5,9, 9,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 5,40 - 5,34 (m, 2H), 5,23 (br s, 1H), 4,97 - 4,84 (m, 1H), 4,68, 4,50 (2d, J = 3,4 Hz, br d, J = 11,5 Hz, 1H, rotómero menor y mayor respectivamente), 4,32 - 4,05 (m, 3H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,82 - 3,73 y 3,60 - 3,53 (2m, 1H, rotámero mayor y menor respectivamente), 3,44 (s, 2H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,52 - 2,35 (m, 4H enterrado bajo pico DMSO), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,26 - 1,96 (m, 4H), 1,91 - 1,61 (m, 4H), 1,36 - 1,22 (m, 1H), 0,87 - 0,78 (m, 18H), 0,56 - 0,42 (m, 3H); MS: 816 [M+H]⁺. A una solución de 10C (126 mg, 0,154 mmol) en CH₃CN (5 mL) se añadió CsF (235 mg, 1,55 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se neutralizó con ácido acético (22 mL, 0,386 mmol) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y las sales se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró para dar el alquino terminal como un polvo de color melocotón (102 mg) que se tomó en el paso siguiente sin purificación adicional. Una suspensión del alquino terminal del paso anterior (102 mg, 0,154 mmol) en CH₃CN (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió HCl 4N (2 mL de 4 N en dioxano, 8,0 mmol). La rxn se agitó a 0 °C durante 1 h. El solvente se evaporó para dar un sólido naranja. Este residuo se disolvió en MeOH (1 mL) y se purificó por prep-HPLC usando ácido acético como aditivo al eluyente CH₃CN/agua. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a 15 mL de agua. La solución acuosa se congeló a -78 °C y se liofilizó durante la noche para dar (1R,5R,6R)-3-[7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-

fluoro-2-([(2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol, Ejemplo 10 (104 mg, 64 %) como polvo naranja pálido. NMR ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 9,28 - 9,04 (m, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 5,49 - 5,30 (m, 1H), 5,21 (d br, J = 11,9 Hz, 1H), 4,67 (d br, J = 12,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 3,98 - 3,72 (m, 1H), 3,58 - 3,34 (m, 5H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,51 - 2,05 (m, 9H), 2,03 - 1,89 (m, 5H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), HRMS: 616.25385 [M+H]⁺.

Ejemplos 11-17 de la **Tabla 1** se prepararon según el Método General B/Ejemplo 10 con modificaciones no críticas que un experto en la técnica podría apreciar.

Ejemplo 18: (1R*,5R*,6R*)-3-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-([(2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol



El **Ejemplo 18** se preparó según el esquema anterior, que es representativo del Método General C.

El compuesto CAS# 2454491-14-4 (3,66 g, 13,8 mmol) se combinó con CAS# 135938-63-5 (3,18 g, 13,9 mmol) en DCM (69 mL). La solución resultante se enfrió a -40 °C y se añadió DIPEA (7,0 mL, 42 mmol). La mezcla se dejó calentar gradualmente de -40 °C a ta durante 3,5 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM y la capa de DCM se lavó con agua (3x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se volvió a someter a las condiciones de reacción añadiendo CAS# 135938-63-5 fresco (1,6 g, 6,9 mmol) así como DIPEA fresco (7,0 mL, 42 mmol). Después de agitar durante 1 h, una tercera porción de CAS # 135938-63-5 (1,6 g, 6,9 mmol) se añadió y la reacción se dejó agitar a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM y la capa de DCM se lavó con agua (3x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0-100 % EtOAc en heptano proporcionó 18A (4,26 g, 67 %) en forma de

cristal. NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,46 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 10,5, 8,6$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 10,5, 5,7$ Hz, 1H), 3,34 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,88 - 1,64 (m, 9H), 0,79 (s, 8H), 0,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 6H), NMR ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -134,84, MS: 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 18A (197 mg, 0,430 mmol) se combinó con la **Preparación 7** (500 mg, 0,861 mmol) en THF (4,3 mL) y K_3PO_4 acuoso (1,43 mL de 1,5 M, 2,15 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 min. A continuación se añadió CataCXio A Pd G3 (31,3 mg, 0,0430 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 min más. La reacción se calentó a 70 °C durante 4,5 h y la formación de producto se observó por TLC. A continuación, la mezcla se evaporó directamente sobre Celite. La Celite se introdujo en un cartucho Isco y el producto se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0-100 % EtOAc en heptano. Las fracciones se analizaron utilizando un método LCMS no polar / de alta masa que recogió la masa diana como un pico de elución tardía. La concentración de las fracciones puras proporcionó el compuesto 18B (367 mg, 49 %) como un sólido naranja vítreo. NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H), 7,81 (dt, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 4,3, 2,6$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,35 - 5,31 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,38 (dd, $J = 38,0, 13,8$ Hz, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 3H), 3,51 - 3,32 (m, 1H), 2,61 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,27 (q, $J = 2,2$ Hz, 4H), 1,19 - 1,16 (m, 4H), 1,05 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,00 - 0,95 (m, 3H), 0,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 9H), 0,88 (t, $J = 1,8$ Hz, 9H), 0,77 (s, 6H), 0,58 - 0,49 (m, 3H), -0,00 (t, $J = 1,2$ Hz, 9H), -0,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), MS: 875,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El compuesto 18B (367 mg, 0,419 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona (20 mL) y bicarbonato sódico acuoso saturado (10 mL). Se añadió oxona (322 mg, 0,524 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 45 min. Se comprobó el pH con papel de pH y se observó que estaba entre 7 - 8. La reacción se apagó con el bicarbonato sódico (10 mL). La reacción se apagó añadiendo sulfito sódico acuoso saturado (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con 50/50 heptano:EtOAc (1 x 40 mL) y el extracto orgánico se lavó con salmuera (1 x 25 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Tras filtración y concentración, se obtuvo 18C (341 mg, 90 %). Nota: tanto la masa del sulfóxido como la de la sulfona se observaron bajo un único pico amplio. MS: sulfóxido: 891,4, sulfona: 907,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. El compuesto 18C (341 mg, 0,376 mmol) se combinó con CAS# 2097518-76-6 (89,7 mg, 0,564 mmol) y trimetilsilanolato de litio (108 mg, 1,13 mmol) en CH_3CN (4,18 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. Después de

enfriar, los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con una mezcla de solvente de 10 % EtOAc en heptano (3x 10 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash disolviéndolo en 5 mL de heptano y cargándolo directamente en una columna de sílice. La elución en gradiente usando 0-100 % EtOAc en heptano proporcionó 18D (236 mg, 64 %). MS: 986.5 [M+H]⁺. El compuesto 18D (236 mg, 0,239 mmol) se disolvió en THF (2,39 mL) y se añadió NaOH acuoso (1,20 mL de 1 M, 1,20 mmol) seguido de TBAF (1,20 mL de 1 M en THF, 1,20 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C con agitación. Después de 2,3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (6 x 25 mL) para eliminar el exceso de TBAF. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0-100 % EtOAc (que contenía 10 %, en volumen, de amoniaco 7 N en metanol) en heptano. Las fracciones puras se recogieron para proporcionar (50 mg, 27 %) y la columna se enjuagó de nuevo con metanol al 75 % en DCM para eluir el material diana restante retenido en la columna y dar otros 100 mg de producto. El rendimiento global de la etapa de desprotección C₄ fue de 150 mg, 81 %, MS: 775,3 [M+H]⁺. La mitad de este material se llevó directamente a la etapa de acoplamiento con aminas. El material del tratamiento TBAF/NaOH (50 mg, 0,065 mmol) se combinó con CMPI (26,4 mg, 0,103 mmol) y DIPEA (57,4 uL, 0,323 mmol) en DCM (1,0 mL). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. A continuación, se añadió la Preparación 2-(-) (17,1 mg, 0,103 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener 18E (52,0 mg, 91 %). MS 886.4 [M+H]⁺. 18E (52 mg, 0,059 mmol) se disolvió en CH₃CN (1,0 mL) y se añadió CsF (89,1 mg, 0,587 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h para completar la eliminación del grupo TiPS. A continuación, se añadió HCl (0,293 mL de 4,0 M en dioxano, 1,17 mmol). La reacción se dejó agitar durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución 50/50 de salmuera y NaOH 1M aq. (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener 46 mg del Ejemplo 18 en bruto. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó (1R*,5R*,6R*)-3-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftaleno-1-il)-8-fluoro-2-[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol, Ejemplo 18, NMR 1H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 y

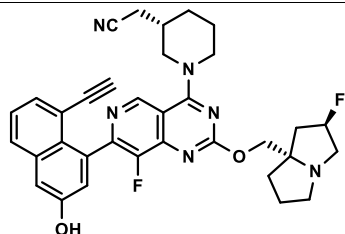
9,31 (2 s, 1H, rotámero mayor y menor respectivamente), 7,87 (dt, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,17 y 7,11 (2 d, J = 2,6 Hz, 1H, rotámero mayor y menor respectivamente), 5,26 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 4,16 - 3,98 (m, 4H), 3,44 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,81 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,77 (d, J = 8,2 Hz, 8H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -141,48, -172,18 (solo se indican los rotámeros principales), MS: 600,2 [M+H]⁺.

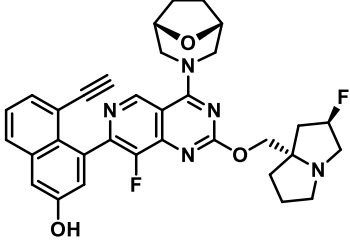
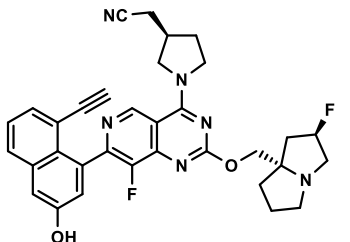
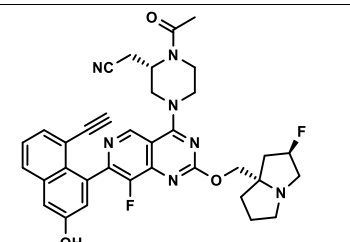
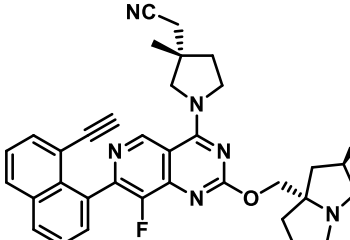
Ejemplos 19-22 presentados en la Tabla 1 se prepararon según el Método General C/Ejemplo 18 con modificaciones no críticas que un experto en la técnica apreciaría.

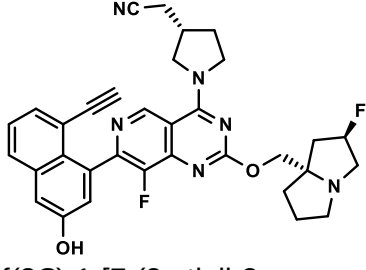
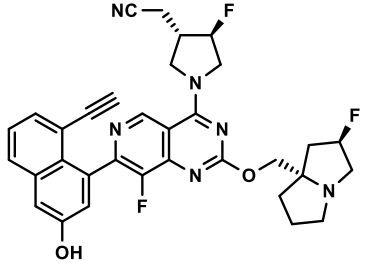
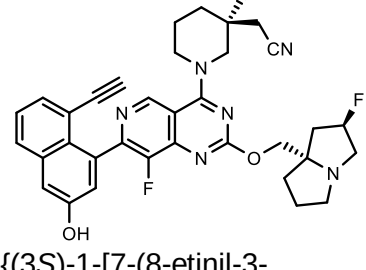
Se prepararon compuestos adicionales de la invención mediante modificaciones de los métodos aquí ejemplificados. Salvo que se indique lo contrario, todos los compuestos con centros quirales se prepararon y/o aislaron como un único enantiómero con una configuración relativa conocida. Los compuestos marcados como “estereoquímica absoluta desconocida” se prepararon normalmente a partir de intermediarios racémicos y se resolvieron en enantiómeros simples mediante un método SFC preparativo quiral adecuado antes de la caracterización y el ensayo.

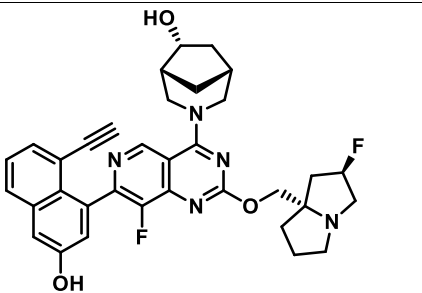
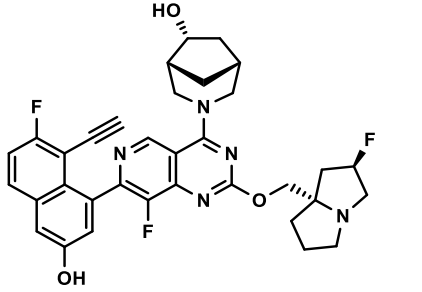
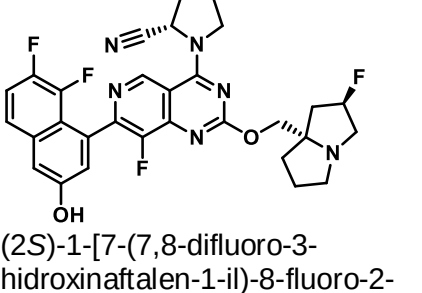
Los Ejemplos 1-22 y sus correspondientes datos de caracterización se presentan en la Tabla 1.

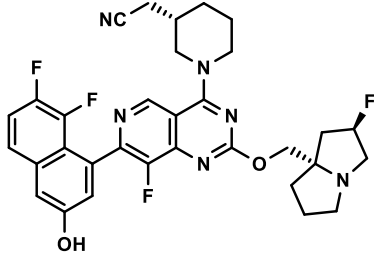
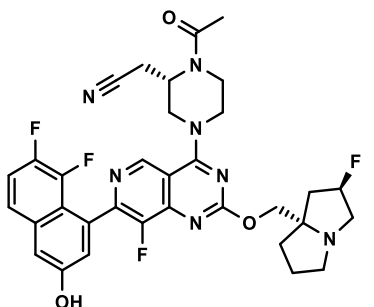
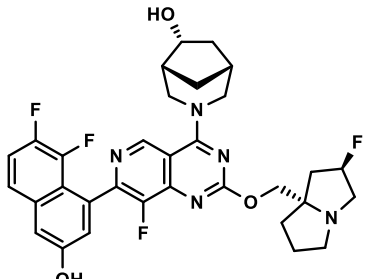
Tabla 1: Ejemplos 1-22

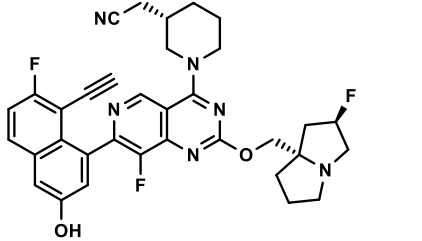
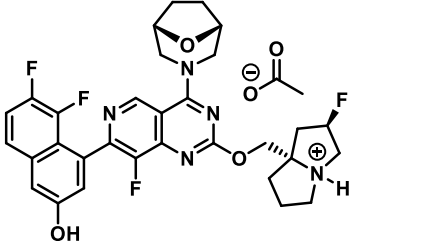
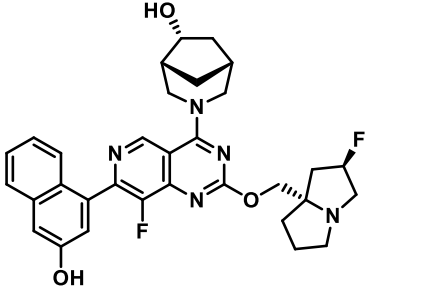
Ej. N.º (método gen.)	Estructura/nombre IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	NMR ¹ H (ppm); NMR ¹⁹ F (ppm); rotación óptica; notas de estereoquím.
1 (A)	 {(3S)-1-[7-(8-etinil-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[{(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizina-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]piperidin-3-il]acetonitrilo	595,2	NMR ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,01 y 8,98 (2 s, 1H, dos rotámeros respectivamente), 7,89 - 7,87 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,33 (m, 1H), 7,14 - 7,13 (m, 1H), 5,35 - 5,21 (m, 1H), 4,53 - 4,30 (m, 3H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,63 - 3,62 (m, 1H), 3,19 - 2,98 (m, 5H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 3H), 1,90 - 1,72 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), NMR ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -140,32, -172,04.

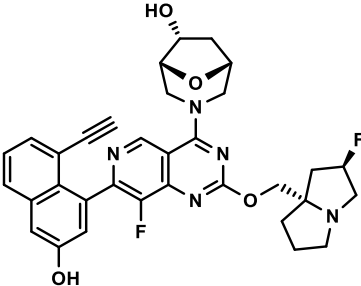
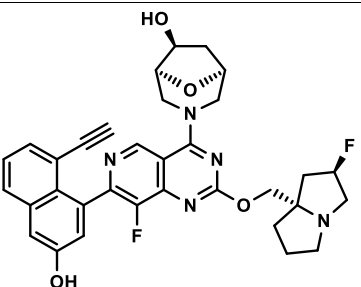
2 (A)	 5-etinil-4-(8-fluoro-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5<i>H</i>)-il]metoxi]-4-[[<i>(1R,5S)</i>-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]pirido[4,3-<i>d</i>]pirimidin-7-il]naftalen-2-ol	584,2	NMR ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,05 (s, 1H), 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,33 (m, 1H), 7,12 – 7,11 (m, 1H), 5,34 – 5,21 (m, 1H), 4,47 – 4,43 (m, 3H), 4,28 – 4,25 (m, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 3,74 – 3,64 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 2H), 3,03 – 3,01 (m, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,13 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,91 – 1,69 (m, 7H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -140,07, -172,13.
3 (A)	 {{<i>(3R)</i>-1-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5<i>H</i>)-il]metoxi]pirido[4,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}acetoniitrilo	581,3	NMR ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,16 (br s, 1H), 9,18 y 9,21 (2 s, 1H, rotámero mayor y menor, respectivamente), 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,33 (m, 1H), 7,13 – 7,10 (m, 1H), 5,35 – 5,21 (m, 1H), 4,18 – 3,96 (m, 4H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,10 – 3,02 (m, 3H), 2,87 – 2,83 (m, 3H), 2,70 – 2,67 (m, 1H), 2,33 – 2,27 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 3H), 1,92 – 1,71 (m, 4H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -140,04, -172,14.
4 (A)	 {{<i>(2S)</i>-1-acetil-4-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5<i>H</i>)-il]metoxi]pirido[4,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]piperazin-2-il}acetoniitrilo	638,3	NMR ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,13 – 9,08 (m, 1H), 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,34 (m, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 5,37 – 5,19 (m, 1H), 4,87 – 4,65 (m, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 2H), 3,89 – 3,75 (m, 2H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 3,11 – 2,99 (m, 5H), 2,86 – 2,80 (m, 1H), 2,18 – 2,00 (m, 7H), 1,86 – 1,77 (m, 3H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -140,24, -172,08
5 (A)		595,3	NMR ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 9,35 (s, 1H), 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,57 – 7,55 (m, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,28 – 7,27 (m, 1H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 2H), 4,39 (br s, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 4,00 – 3,83 (m, 4H), 3,49 –

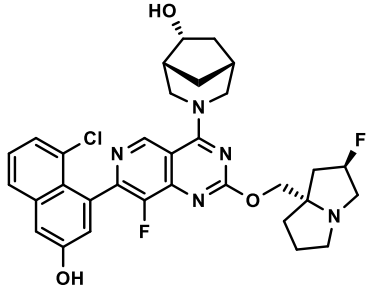
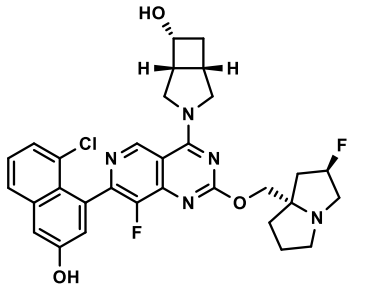
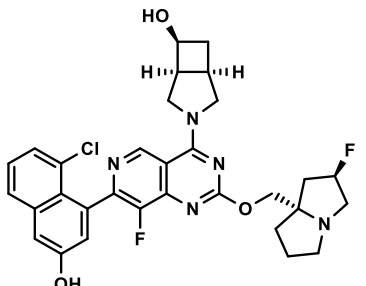
	{(3S)-1-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[{(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-metilpirrolidin-3-il]acetonitrilo		3,41 (m, 1H), 2,81 – 2,60 (m, 4H), 2,49 – 2,17 (m, 7H), 1,43 (s, 3H), NMR ¹⁹ F (376 MHz, MeOD-d ₄) δ -137,39, -174,19.
6 (A)	 {(3S)-1-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[{(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]acetonitrilo	581,2	NMR ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 9,22 y 9,20 (2 s, 1H, dos rotámeros respectivamente), 7,84 – 7,82 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 7,34 – 7,33 (m, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 5,39 – 5,25 (m, 1H), 4,40 – 4,06 (m, 5H), 3,84 (br s, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 3H), 3,05 – 3,00 (m, 1H), 2,88 – 2,73 (m, 3H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,37 – 2,14 (m, 3H), 2,08 – 1,82 (m, 5H), NMR ¹⁹ F (376 MHz, MeOD-d ₄) δ -139,48, -173,64.
7 (A)	 {(3SR,4RS)-1-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[{(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-4-fluoropirrolidin-3-il]acetonitrilo	599,3	NMR ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 y 9,22 (2 s, 1H, dos rotámeros respectivamente), 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,34 (m, 1H), 7,13 – 7,11 (m, 1H), 5,41 – 5,21 (m, 2H), 4,16 – 4,12 (m, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,95 – 3,91 (m, 1H), 3,59 – 3,54 (m, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 5H), 2,86 – 2,75 (m, 3H), 2,13 – 1,95 (m, 3H), 1,88 – 1,74 (m, 3H), NMR ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -139,64, -172,13.
8 (A)	 {(3S)-1-[7-(8-etinil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[{(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-metilpiperidin-3-il]acetonitrilo	609,3	NMR ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 y 9,02 (2 s, 1H, dos rotámeros respectivamente), 7,88 – 7,87 (m, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,33 (m, 1H), 7,15 – 7,14 (m, 1H), 5,34 – 5,21 (m, 1H), 4,15 – 3,94 (m, 4H), 3,83 – 3,69 (m, 2H), 3,63 – 3,59 (m, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 3,07 – 3,04 (m, 1H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,73 – 2,67 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 4H), 1,86 – 1,64 (m, 6H), 1,15 – 1,13 (m, 3H), NMR ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -

9 (A)	 (1R,5R,6R)-3-[7-(8-ethinil-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[2R,7aS]-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol	140,45, -172,06. 598,3 NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 y 9,35 (2 s, 1H, rotámero mayor y menor, respectivamente), 7,88 – 7,86 (m, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,33 (m, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 5,35 – 5,21 (m, 1H), 5,06 – 5,03 (m, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 1H), 4,43 – 4,41 (m, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,25 – 3,22 (m, 1H), 3,13 – 3,08 (m, 2H), 3,04 – 3,01 (m, 1H), 2,85 – 2,81 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 2,17 – 1,95 (m, 6H), 1,87 – 1,71 (m, 4H), 1,68 – 1,63 (m, 1H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -141,20, -172,11.
10 (B)	 (1R,5R,6R)-3-[7-(8-ethinil-7-fluoro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[2R,7aS]-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol	HRMS: 616,25 385 NMR ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 9,28 - 9,04 (m, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 5,49 - 5,30 (m, 1H), 5,21 (br d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,67 (br d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 3,98 - 3,72 (m, 1H), 3,58 - 3,34 (m, 5H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,51 - 2,05 (m, 9H), 2,03 - 1,89 (m, 5H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H).
11 (B)	 (2S)-1-[7-(7,8-difluoro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[2R,7aS]-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]pirrolidine-2-carbonitrilo	579,0 NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (br s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 4,8, 8,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,39 - 5,16 (m, 2H), 4,39 - 4,11 (m, 4H), 3,17 - 3,01 (m, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 2,27 - 1,97 (m, 5H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ = -140,45 (br s, 1F), -143,18 (br dd, J = 20,6, 29,8 Hz, 1F), -144,46 - -145,34 (m, 1F), -171,54 - -172,47 (m, 1F)

12 (B)	 {(3S)-1-[7-(7,8-difluoro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[{(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoksi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]piperidin-3-il]acetonitrilo	607,2	NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (br s, 1H) 9,10 (s, 1H) 7,70 (ddd, <i>J</i> = 9,17, 4,95, 1,53 Hz, 1H) 7,51 (td, <i>J</i> = 9,69, 7,76 Hz, 1H) 7,38 (t, <i>J</i> = 2,14 Hz, 1H) 7,26 (d, <i>J</i> = 2,08 Hz, 1H) 5,15 - 5,45 (m, 1H) 4,45 - 4,55 (m, 1H) 4,33 - 4,44 (m, 1H) 4,11 - 4,32 (m, 2H) 3,48 (ddd, <i>J</i> = 13,45, 10,76, 3,06 Hz, 1H) 2,81 - 3,37 (m, 7H) 2,56 - 2,75 (m, 2H) 1,70 - 2,32 (m, 9H) 1,41 - 1,62 (m, 1H).
13 (B)	 {(2S)-1-acetil-4-[7-(7,8-difluoro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[{(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoksi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo	650,0	NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 - 10,17 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,75 (br dd, <i>J</i> = 5,1, 8,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (br dd, <i>J</i> = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,18 (m, 2H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,55 - 4,28 (m, 3H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,93 - 3,71 (m, 2H), 3,17 - 2,93 (m, 4H), 2,89 - 2,76 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,16 - 2,11 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,06 (br d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,98 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ = -140,74 - -141,08 (m, 1F), -142,80 - -143,11 (m, 1F), -144,79 - -145,07 (m, 1F), -172,05 (br d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1F).
14 (B)	 (1R,5R,6R)-3-[7-(7,8-difluoro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[{(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoksi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol	610,2	NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H) 7,70 (ddd, <i>J</i> = 9,11, 5,01, 1,53 Hz, 1H) 7,50 (td, <i>J</i> = 9,60, 7,70 Hz, 1H) 7,38 (t, <i>J</i> = 2,08 Hz, 1H) 7,26 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1H) 5,21 - 5,53 (m, 1H) 4,70 (br d, <i>J</i> = 11,74 Hz, 2 H) 4,13 - 4,41 (m, 3 H) 3,68 (br dd, <i>J</i> = 12,47, 1,34 Hz, 1H) 3,10 - 3,49 (m, 5 H) 2,90 - 3,04 (m, 1H) 1,59 - 2,45 (m, 10H) 1,22 - 1,44 (m, 1H).

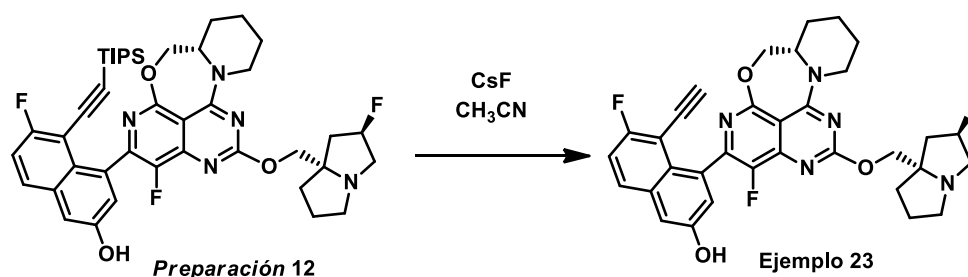
15 (B)	 {(3<i>S</i>)-1-[7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi]pirido[4,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidin-3-il]acetonitrilo	613,2 NMR ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,26 - 10,00 (m, 1H), 9,00 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 5,9, 9,3 Hz, 1H), 7,46 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,12 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,15 (dd, <i>J</i> = 7,6, 10,5 Hz, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,49 - 3,32 (m, 2H), 3,25 - 2,97 (m, 4H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,74 - 2,58 (m, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,57 - 1,39 (m, 1H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -110,72 (s, 1F), -140,22 (s, 0,5F), -140,36 (s, 0,5F), -171,99 (s, 0,5F), -172,10 (s, 0,5F).
16 (B)	 5,6-difluoro-4-(8-fluoro-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi]-4-[[<i>(1R,5S)</i>-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]pirido[4,3-<i>d</i>]pirimidin-7-il]naftalen-2-ol, sal de ácido acético	596,0 NMR ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 9,13 (s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 5,39 - 5,17 (m, 1H), 4,47 (br s, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 3,70 (br d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,19 - 1,96 (m, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,87 (s, 3H, OAc), 1,80 - 1,74 (m, 5H).
17 (B)	 (1<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)-3-[8-fluoro-2-[[<i>(2R,7aS)</i>-2-fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi]-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)pirido[4,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol	574,0 NMR ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,60 (s, 1H) 9,41 (s, 1H) 7,78 (d, <i>J</i> = 8,19 Hz, 1H) 7,55 (br d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H) 7,43 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,36 (m, 3H) 5,13 - 5,45 (m, 1H), 4,70 (br d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 4,51 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 2H), 4,05 - 4,17 (m, 1H), 3,67 (dd, <i>J</i> = 12,5, 2,1 Hz, 1H), 3,43 (br d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 3,06 - 3,26 (m, 2H), 2,80 - 2,96 (m, 1H), 2,36 (br s, 1H), 1,97 - 2,27 (m, 5H), 1,65 - 1,95 (m, 5H), 1,22 - 1,43 (m, 1H).

18^a (C)	 (1R*,5R*,6R*)-3-[7-(8-ethinil-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol	600,2 NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 y 9,31 (2 s, 1H, rotámero mayor y menor, respectivamente), 7,87 (dt, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,17 y 7,11 (2 d, J = 2,6 Hz, 1H, rotámero mayor y menor, respectivamente), 5,26 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 2H), 4,16 – 3,98 (m, 4H), 3,44 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,81 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,77 (d, J = 8,2 Hz, 8H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -141,48, -172,18 (sólo rotámeros mayores informados). Toda la estereoquímica relativa conocida; la estereoquímica absoluta desconocida en el anillo azabicyclo[3.2.1.].
19^a (C)	 (1S*,5S*,6S*)-3-[7-(8-ethinil-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol	600,2 NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 y 9,31 (2 s, 1H, rotámero mayor y menor, respectivamente), 7,87 (dt, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,17 y 7,11 (2 d, J = 2,6 Hz, 1H, rotámero mayor y menor, respectivamente), 5,26 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 2H), 4,16 – 3,98 (m, 4H), 3,44 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,81 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,77 (d, J = 8,2 Hz, 8H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -141,48, -172,18 (sólo rotámeros mayores informados). Toda la estereoquímica relativa conocida; la estereoquímica absoluta desconocida en el anillo azabicyclo[3.2.1.].

20 (C)	 (1R,5R,6R)-3-[7-(8-chloro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-{{[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-6-ol	609,2 NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (d, J = 24,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 5,37 – 5,18 (m, 1H), 4,82 – 4,55 (m, 3H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,82 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,17 – 1,98 (m, 5H), 1,87 (s, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,26 (d, J = 13,4 Hz, 1H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -140,16, -140,66, -172,07, -172,12.
21^a (C)	 (1S*,5R*,6R*)-3-[7-(8-chloro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-{{[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-6-ol	594,2 NMR ¹H (400 MHz, DMSO) d 10,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,28 (m, 3H), 7,14 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 53,7 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 5,5, 3,6 Hz, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 (p, J = 7,6 Hz, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,18 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,71 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,34 – 2,06 (m, 3H), 2,02 – 1,78 (m, 3H), 1,61 – 1,52 (m, 1H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO) d -136,95, -174,11.
22^a (C)	 (1R*,5S*,6S*)-3-[7-(8-chloro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-8-fluoro-2-{{[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi}pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-6-ol	594,2 NMR ¹H (400 MHz, DMSO) d 10,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 4,3, 2,6 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 54,2 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 5,5, 3,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,32 – 4,12 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,37 (dd, J = 10,4, 5,7 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,75 – 2,68 (m, 1H), 2,13 (d, J = 30,2 Hz, 3H), 1,90 (d, J = 41,2 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 18,2 Hz, 1H), NMR ¹⁹F (376 MHz, DMSO) d -138,08, -172,85

a. El símbolo “*” que se encuentra en (1R*, 5R*, 6R*) y (1S*, 5S*, 6S*) para los nombres químicos del Ejemplo 18 y el Ejemplo 19 solo indica que se conocía la estereoquímica relativa pero no la química absoluta para estos dos compuestos. Por lo tanto, (1R*, 5R*, 6R*) y (1S*, 5S*, 6S*) no deben considerarse los (1R, 5R, 6R) y (1S, 5S, 6S) reales como los encontrados en el Ejemplo 20, que tiene la estereoquímica absoluta determinada (1R, 5R, 6R).

Ejemplo 23: 5-etinil-6-fluoro-4-[(8aS)-4-fluoro-2-[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]-8,8a,9,10,11,12-hexahidro-7-oxa-1,3,6,12a-tetraazabenz[4,5]ciclohepta[1,2,3-de]naftalen-5-il]naftalen-2-ol

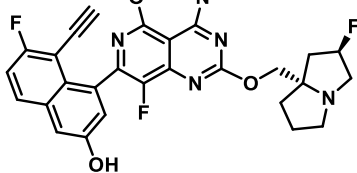
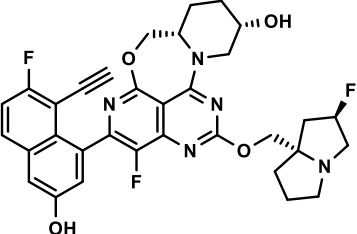
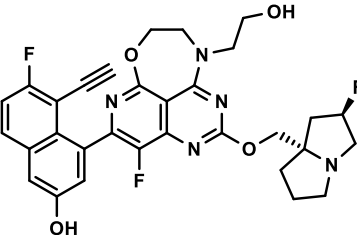


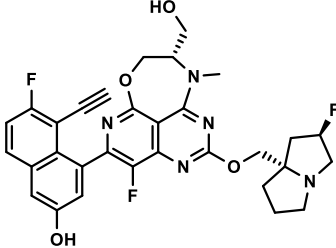
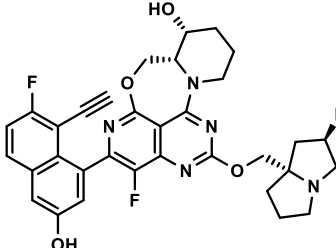
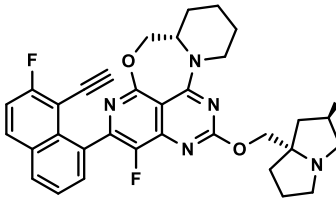
La preparación 12 (910 mg, 1,2 mmol) se disolvió en CH₃CN (12 mL) y se añadió CsF (1,1 g, 7,2 mmol). La reacción se agitó a 35 °C durante 16 h y se repartió entre agua (15 mL) y EtOAc (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3) y el extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó mediante SFC usando una columna ZymorSPHER HADP 150 x 21,2 y un gradiente de 15-40 % MeOH en CO₂, 100 mL/min, 110 bar para obtener 493 mg (68 %) del Ejemplo 23 como sólido amarillo. En la NMR ¹H se observaron 29/30 protones (no se observaron intercambiables con fenol) NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 14,8, 2,5 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 52,9 Hz, 1H), 5,20 - 5,06 (m, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 3,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,83 (q, J = 8,6 Hz, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 20,6, 3,4 Hz, 2H), 1,92 - 1,47 (m, 9H), NMR ¹⁹F (377 MHz, DMSO) δ -111,58, -145,15, -172,11.

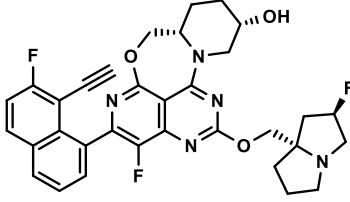
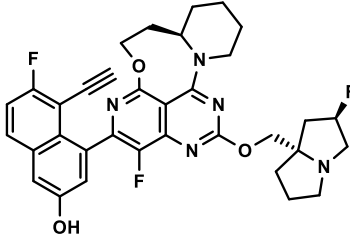
Los pasos y condiciones de reacción descritos con anterioridad para el Ejemplo 23 se definen por el presente como Método General D.

Los Ejemplos 24-31 recogidos en la Tabla 1A se prepararon según el Método General D/Ejemplo 23 con modificaciones no críticas que apreciaría un experto en la técnica.

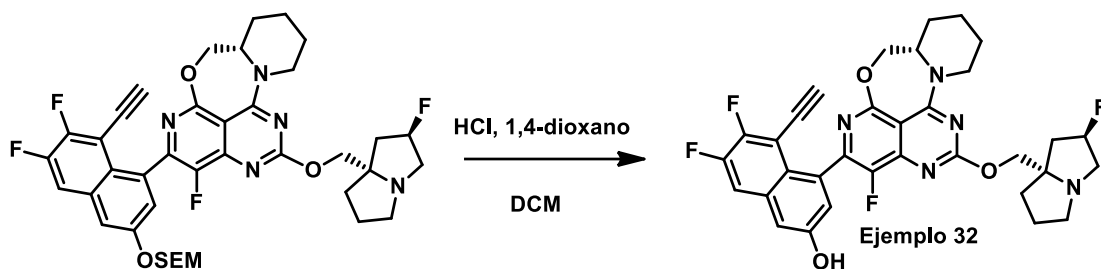
Tabla 1A: Ejemplo 24-31

Ej. N.º (método gen.)	Estructura/nombre IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	NMR ¹ H; NMR ¹⁹ F
24 (D)	 5-etinil-6-fluoro-4-((2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il)metoxi-10-metil-9,10-dihidro-8<i>H</i>-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[1,2,3-<i>de</i>]naftalen-5-il)naftalen-2-ol	562,6	NMR ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 7,46 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,16, (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,56 (td, <i>J</i> = 5,2, 3,0 Hz, 2H), 4,04 (s, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,39 (s, 3H); NMR ¹⁹ F (377 MHz, DMSO) δ -110,76, -146,39.
25 (D)	 (8<i>aS</i>,11<i>S</i>)-5-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-4-fluoro-2-[[<i>(2R</i>,7<i>aS</i>)-2-fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi]-8,8<i>a</i>,9,10,11,12-hexahidro-7-oxa-1,3,6,12<i>a</i>-tetraazabenzociclohepta[1,2,3-<i>de</i>]naftalen-11-ol	618,2	NMR ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,12 (br d, <i>J</i> = 15,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,45 (q, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,27 - 7,07 (m, 1H), 5,29 (d, <i>J</i> = 54,5 Hz, 1H), 5,22 - 5,04 (m, 1H), 4,77 - 4,63 (m, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 4,10 (br s, 0,5H, alkyne CH), 3,80 - 4,00 (m, 3H), 3,65 (s, 0,5H, alkyne CH), 3,22 (br dd, <i>J</i> = 13,4, 18,9 Hz, 1H), 3,00 - 3,10 (m, 3H), 2,84 (br s, 1H), 2,22 - 2,00 (m, 4H), 1,89 - 1,74 (m, 5H), 1,64 (br s, 1H); NMR ¹⁹ F (565 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -109,95 - -110,97 (m, 1F), -145,30 - -146,99 (m, 1F), -172,16 (br d, <i>J</i> = 56,2 Hz, 1F).
26 (D)	 5-etinil-6-fluoro-4-[[<i>(2R</i>,7<i>aS</i>)-2-fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi]-10-(2-hidroxietil)-9,10-dihidro-8<i>H</i>-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[1,2,3-<i>de</i>]naftalen-5-il)naftalen-2-ol	592,2	NMR ¹ H (600 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 7,85 (dd, <i>J</i> = 5,8, 9,1 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (br s, 1H), 5,50 (d, <i>J</i> = 52,1 Hz, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 1H), 4,65 - 4,61 (m, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,95 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,91 - 3,77 (m, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,65 - 2,47 (m, 2H), 2,39 - 2,23 (m, 3H), 2,11 - 2,04 (m,

			1H); NMR 19F (565 MHz, METANOL-d ₄) δ 111,62 - 111,77 (m, 1F), 147,51 (br d, J = 24,1 Hz, 1F), 173,83 - 174,37 (m, 1F).
27 (D)	 5-etinil-6-fluoro-4-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi}-10-(2-hidroxietyl)-9,10-dihidro-8<i>H</i>-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[1,2,3-<i>de</i>]naftalen-5-il]naftalen-2-ol	592,2	NMR ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,30 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 1H), 5,34 (br d, J = 53,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,30 (q, J = 9,7 Hz, 1H), 4,11 - 4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, J = 7,0, 11,6 Hz, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 1H), 3,54 (br s, 3H), 3,50 - 3,24 (m, 4H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 2,01 (m, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), NMR 19F (565 MHz, METANOL-d ₄) δ 111,61 - 111,94 (m, 1F), 145,94 - 147,13 (m, 1F), 173,63 - 173,82 (m, 1F).
28 (D)	 (8<i>aR</i>,9<i>R</i>)-5-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-naftalen-1-il)-4-fluoro-2-[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi}-8,8<i>a</i>,9,10,11,12-hexahidro-7-oxa-1,3,6,12<i>a</i>-tetraazabenzoc[4,5]ciclohepta[1,2,3-<i>de</i>]naftalen-9-ol	618,3	NMR ¹ H (600 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,83 (dd, J = 6,0, 8,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,5, 18,5 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 50,7 Hz, 1H), 5,31 - 5,19 (m, 1H), 4,66 - 4,62 (m, 2H), 4,33 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 6,7, 10,4 Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 3H), 3,03 - 2,98 (m, 1H), 2,37 - 2,11 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 4H), 1,87 (br s, 1H), 1,67 (br d, J = 13,1 Hz, 1H); NMR 19F (565 MHz, METANOL-d ₄) δ 111,71 - 112,02 (m, 1F), 145,24 - 145,90 (m, 1F), 172,99 - 174,03 (m, 1F)
29 (D)	 (8<i>aS</i>)-5-(8-etinil-7-	586,3	NMR ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,42 (td, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 33,3 Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 4,24 (ddd, J = 33,1, 10,5, 6,5 Hz, 2H), 3,98 (d,

	fluoronaftalen-1-il)-4-fluoro-2- {[(2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-fluorotetrahidro- 1 <i>H</i> -pirrolizin-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-il]metoxi}- 8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-hexahidro-7- oxa-1,3,6,12 <i>a</i> - tetraazabenz[4,5]ciclohepta[1, 2,3- <i>de</i>]naftaleno		$J = 9,0 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,57 \text{ (d, } J = 11,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,25 - 3,17 \text{ (m, } 2\text{H}), 3,14 - 3,05 \text{ (m, } 1\text{H}), 3,01 \text{ (dd, } J = 15,1, 9,5 \text{ Hz, } 1\text{H}), 2,38 - 2,18 \text{ (m, } 2\text{H}), 2,17 - 2,09 \text{ (m, } 1\text{H}), 2,00 \text{ (dd, } J = 11,2, 5,0 \text{ Hz, } 3\text{H}), 1,95 - 1,73 \text{ (m, } 5\text{H}), 1,66 \text{ (d, } J = 13,1 \text{ Hz, } 1\text{H}).$
30 (D)	 (8<i>aS</i>,11<i>S</i>)-5-(8-etinil-7- fluoronaftalen-1-il)-4-fluoro-2- {[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-fluorotetrahidro- 1<i>H</i>-pirrolizin-7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi}- 8,8<i>a</i>,9,10,11,12-hexahidro-7- oxa-1,3,6,12<i>a</i>- tetraazabenz[4,5]ciclohepta[1, 2,3-<i>de</i>]naftalen-11-ol	602,3	NMR ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,26 – 8,13 (m, 2H), 7,76 – 7,54 (m, 3H), 5,37 – 5,18 (m, 1H), 5,18 – 5,05 (m, 1H), 4,70 (dd, $J = 29,1, 3,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 4,51 \text{ (m, } 2\text{H}), 4,18 \text{ (s, } 0,5\text{H}), 4,11 \text{ (d, } J = 10,3 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,96 \text{ (dd, } J = 10,3, 3,7 \text{ Hz, } 2\text{H}), 3,83 - 3,90 \text{ (m, } 1\text{H}), 3,72 \text{ (s, } 0,5\text{H}), 3,22 - 3,17 \text{ (m, } 1\text{H}), 3,05 - 3,15 \text{ (m, } 2\text{H}), 3,02 \text{ (s, } 1\text{H}), 2,83 \text{ (q, } J = 8,0 \text{ Hz, } 1\text{H}), 2,21 - 1,93 \text{ (m, } 4\text{H}), 1,71 - 1,83 \text{ (m, } 4\text{H}), 1,65 \text{ (d, } J = 13,0 \text{ Hz, } 1\text{H}), \text{NMR } ^{19}\text{F} \text{ (376 MHz, DMSO) } \delta \text{ } ^{-}105,26, ^{-}105,75, ^{-}145,39, ^{-}146,50, ^{-}172,10, ^{-}172,20.$
31 (D)	 5-etinil-6-fluoro-4-[(6<i>aR</i>)-1- fluoro-12-{[(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2- fluorotetrahidro-1<i>H</i>-pirrolizin- 7<i>a</i>(5<i>H</i>)-il]metoxi}-6,6<i>a</i>,7,8,9,10- hexahidro-5<i>H</i>-4-oxa- 3,10<i>a</i>,11,13- tetraazabenz[4,5]cicloocta[1,2, 3-<i>de</i>]naftalen-2-il]naftalen-2-ol	616,2	NMR ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,83 (dd, $J = 9,2, 5,7 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,40 - 7,03 \text{ (m, } 3\text{H}), 5,51 - 5,12 \text{ (m, } 2\text{H}), 4,60 - 4,37 \text{ (m, } 2\text{H}), 4,35 - 4,07 \text{ (m, } 3\text{H}), 3,52 - 3,37 \text{ (m, } 4\text{H}), 3,23 - 3,07 \text{ (m, } 2\text{H}), 2,56 - 2,40 \text{ (m, } 2\text{H}), 2,39 - 2,28 \text{ (m, } 1\text{H}), 2,24 - 2,15 \text{ (m, } 1\text{H}), 2,14 - 2,01 \text{ (m, } 3\text{H}), 2,00 - 1,86 \text{ (m, } 3\text{H}), 1,86 - 1,69 \text{ (m, } 3\text{H}), 1,68 - 1,54 \text{ (m, } 1\text{H}); \text{NMR } ^{19}\text{F} \text{ (376 MHz, METANOL-} \text{d}_4) \delta \text{ } ^{-}111,66, ^{-}149,81, ^{-}173,82.$

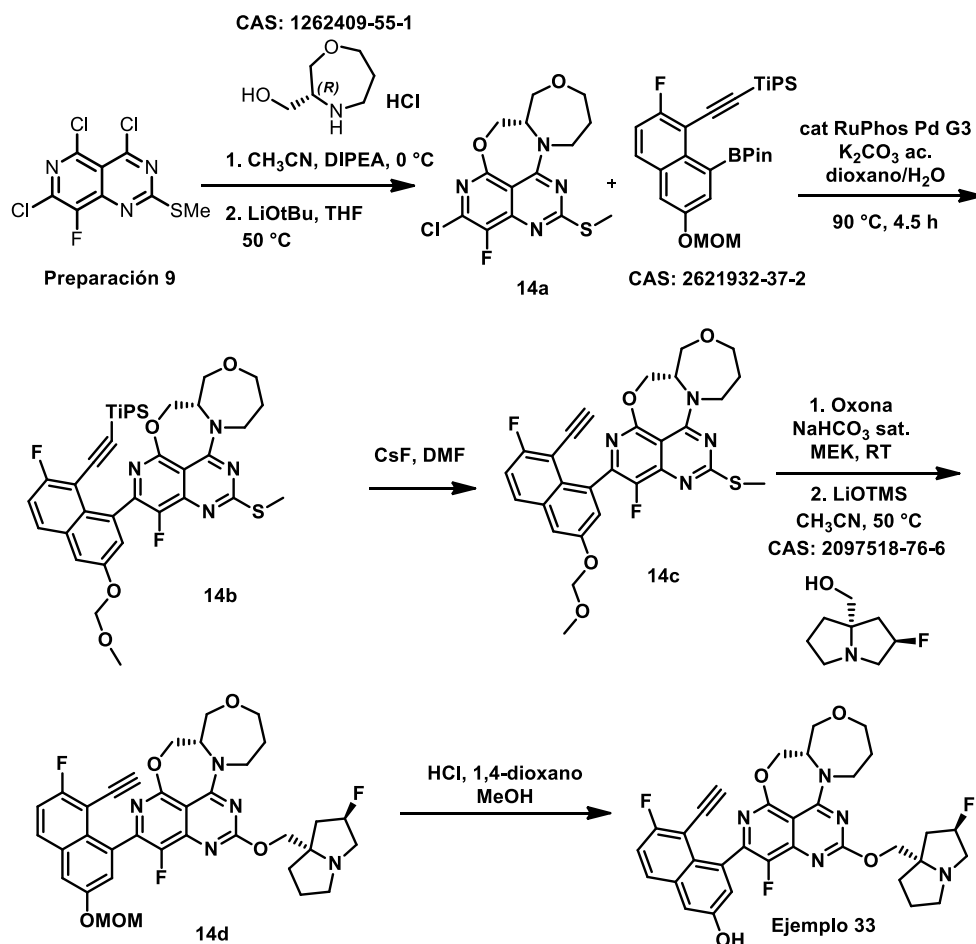
Ejemplo 32: 5-etinil-6,7-difluoro-4-[(8*aS*)-4-fluoro-2-[(2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il]metoxi]-8,8*a*,9,10,11,12-hexahidro-7-oxa-1,3,6,12*a*-tetraazabenz[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftalen-5-il]naftalen-2-ol



Usando el Método General D/**Ejemplo 23** con modificaciones no críticas que un experto en la técnica apreciaría, la **Preparación 13** de éster borónico se acopló a la **Preparación 10** para obtener el **Ejemplo 32** en 5 pasos, para el que el paso final de desprotección SEM se proporciona a continuación.

El intermedio protegido por SEM que dio lugar al **Ejemplo 32** (90 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DCM (5 mL). A la disolución de DCM se añadió HCl en dioxano (0,45 mL de 4 M, 1,8 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C bajo N₂ durante 30 min. El análisis LCMS mostró que el material de partida casi se había consumido. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante prep-HPLC (Prep-LC disparada con Waters MS con detector SQD2; columna: Welch 10m C₁₈ 250 x 21,2 mm; caudal: 25 mL/min; longitud de onda: 214 nm; 50 % ~ 70 % ACN en H₂O (0,1 % NH₃) para dar el **Ejemplo 32** (24 mg, 30 %) como sólido amarillo. NMR ¹H (METANOL-d₄, 400 MHz) δ 7,6-7,7 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 2,5, 16,7 Hz), 5,2-5,4 (m, 2H), 4,4-4,6 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 3,68 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 3,1-3,3 (m, 3H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,0-3,0 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H), 1,7-2,1 (m, 8H), NMR ¹⁹F (METANOL-d₄, 376 MHz) δ -135,94 --136,00 (m, 1F), -139,86 - -139,91 (m, 1F), -145,47 - -145,64 (m, 1F), -173,61 --173,67 (m, 1F), MS: 620 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: 5-etinil-6,7-difluoro-4-[(8a*S*)-4-fluoro-2-[(2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7a(5*H*)-il]metoxi]-8,8a,9,10,11,12-hexahidro-7-oxa-1,3,6,12a-tetraazabenzoc[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftalen-5-il]naftalen-2-ol

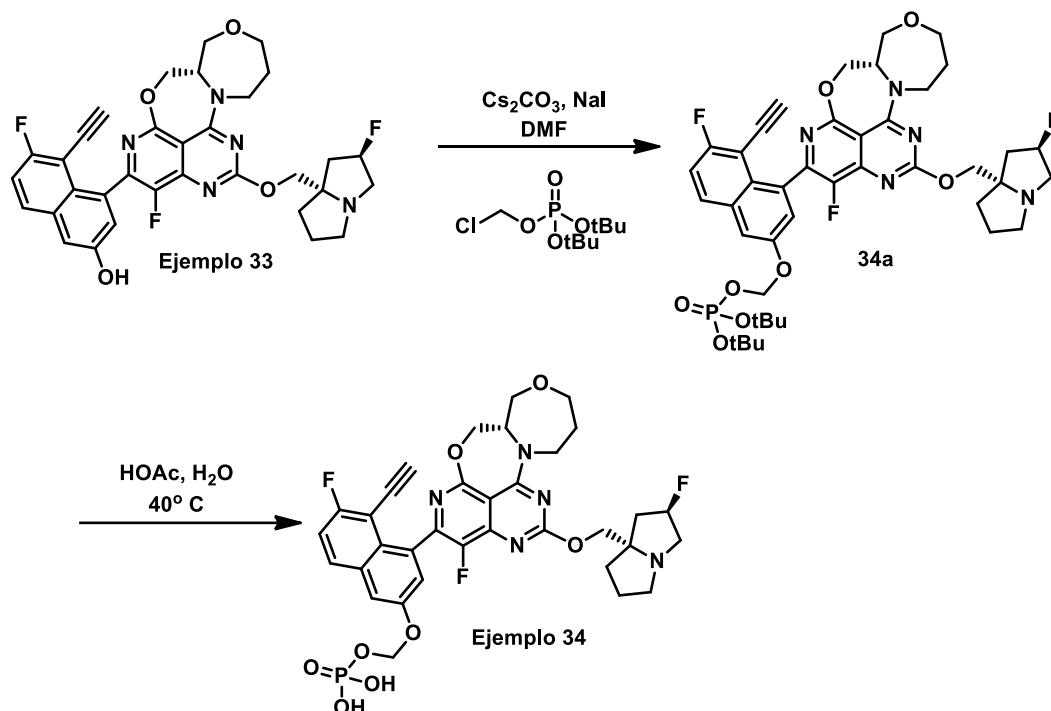


La preparación 9 (450 mg, 1,51 mmol) se suspendió en CH₃CN (10 mL). Se añadió DIPEA (276 μ L, 1,59 mmol) y la suspensión se enfrió a 0 °C bajo N₂. En un vial separado, la sal CAS 1262409-55-1-HCl (232 mg, 1,39 mmol) se suspendió en DCM (1 mL) y se añadió DIPEA (276 μ L, 1,59 mmol) para disolver la sal amina-HCl. Se añadió THF (6 mL) a la solución resultante para dar una mezcla lechosa. Esta solución se añadió al matraz que contenía la solución fría de la **Preparación 9**. Después de unos 45 m a 0 °C, el análisis LCMS mostró que la reacción inicial se había completado. Se añadió gota a gota LiOtBu (4,5 mL de 1 M en THF, 4,5 mmol) y se retiró el baño de hielo. El baño de hielo se substituyó por un baño de aceite y la reacción se calentó a 50 °C durante 30 min. El análisis LCMS mostró que la etapa de ciclación se había completado. La solución se enfrió a ta y se evaporó. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El proceso descrito se repitió una segunda vez a la misma escala con las mismas observaciones y resultados. El material bruto de ambas reacciones se combinó y purificó mediante cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 0 - 100 % EtOAc en heptano y

utilizando DCM para cargar el material bruto en el cartucho de sílice. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y concentraron para obtener 483 mg de 14a (70 %) como sólido de color canela. NMR ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,22 (ddd, J = 2,9, 6,8, 13,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 4,6, 13,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,72 (dd, J = 9,8, 12,6 Hz, 1H), 3,43 - 3,24 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H). NMR ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ = -140,51 (s, 1F). El análisis de este material mediante SFC quiral indicó una pureza óptica del 50 % ee, lo que indica que el aminoalcohol de partida (sal CAS 1262409-55-1-HCl) no era ópticamente puro. Más adelante en la secuencia, el enantiómero menor se eliminó mediante SFC quiral preparativa (vide infra). A un vial con barra agitadora se añadieron 14a (400 mg, 1,12 mmol), CAS 2621932-37-2 (689 mg, 1,35 mmol), 1,4-dioxano (5,6 mL) y K₂CO₃ (465 mg, 3,4 mmol) añadido como solución en agua (0,6 mL). La mezcla se purgó con N₂ durante 3 min y se añadió RuPhos Pd G3 (94 mg, 0,11 mmol). Se tapó el vial y se calentó a 90 °C durante 4,5 h. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido y se añadió agua (5 mL). La mezcla oscura se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se sometió a purificación por SFC quiral para eliminar el enantiómero menor. Tras la SFC quiral, se obtuvieron 480 mg (62 %) de 14b con un ee del 90 %. NMR ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,95 (dd, J = 5,8, 9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,3, 19,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,30 (m, 2H), 5,26 - 5,14 (m, 1H), 4,71 (ddd, J = 4,7, 13,6, 18,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (tt, J = 4,9, 9,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 4,06 - 3,79 (m, 2H), 3,71 - 3,52 (m, 2H), 3,51 - 3,48 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,88 (m, 1H), 0,98 - 0,90 (m, 18H), 0,77 - 0,61 (m, 3H), NMR ¹⁹F (376 MHz, METANOL-d₄) δ = -108,33 (d, J = 69,4 Hz, 1F), -141,66 - -144,80 (m, 1F), MS: 707 [M+H]⁺. 14b (402 mg, 0,57 mmol) se disolvió en DMF (9,5 mL). Se añadió CsF anhidro (518 mg, 3,42 mmol) y la reacción se calentó a 35 °C durante 45 minutos. La mayor parte de la DMF se eliminó al vacío (5 mm Hg, 30 °C) y se añadió agua (5 mL) al residuo resultante. Se precipitó un sólido que se extrajo con DCM (3 x 20 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el material bruto que se sometió a SFC quiral para enriquecer aún más el enantiómero deseado. Tras SFC quiral, se obtuvieron 257 mg de 14c (82 %) como un sólido de color canela. NMR ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,87 - 7,74 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 5,37 - 5,16 (m, 3H), 4,71 - 4,59 (m, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,21 (dt, J = 3,8, 12,2 Hz, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 2H), 3,83 (td, J = 9,1,

12,6 Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 3,47 – 3,23 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 19,6$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 – 2,17 (m, 1H), 2,13 – 1,93 (m, 1H), 1,50 (s, 1H), NMR 19F (376 MHz, CLOROFORMO- d) $\delta = -106,89$ -109,75 (m, 1F), -143,05 (d, $J = 363,4$ Hz, 1F). A una mezcla de 14c (252 mg, 0,46 mmol) en MEK (7 mL) se añadió Oxona sólida (646 mg, 1,03 mmol), y NaHCO₃ acuoso saturado (7 mL). La mezcla se agitó a 1500 rpm a ta durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y la capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (10 mL) y salmuera (10 mL). Después de secar sobre Na₂SO₄, la mezcla se filtró y se evaporó para obtener 301 mg de la sulfona como una goma de color amarillo claro. MS: 583 [M+H]⁺. Este material se llevó al siguiente paso sin más purificación. La sulfona (267 mg, 0,458 mmol) y CAS 2097518-76-6 (100 mg, 0,64 mmol) se disolvieron en CH₃CN (0,9 mL). Se añadió trimetilsilanolato de litio (130 mg, 1,4 mmol) y el vial se tapó, se agitó y se calentó a 50 °C durante 30 min para obtener 14d, que se llevó a la etapa de desprotección MOM en el mismo recipiente. Tras enfriar a ta, se añadió MeOH (2 mL) a la disolución de 14d seguido de HCl (3,5 mL de 4 M en 1,4-dioxano, 14 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. Los solventes se eliminaron al vacío y se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (10 mL). De esta mezcla precipitó un sólido que no era soluble en EtOAc pero sí en DCM. La mezcla acuosa se extrajo con DCM 1 x 150 mL y después 2 x 50 mL. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se sometió a purificación. La purificación se realizó usando SFC con una columna Princeton HA-Morpholine 5um 21,2 x 150 mm eluyendo con CO₂ / MeOH 10-50 % en 5,0 minutos, 120 bar, 100 mL/min para obtener 193 mg (68 %) del Ejemplo 33 como un sólido blanco. NMR 1H (400 MHz, METANOL- d_4) $\delta = 7,83$ (dd, $J = 5,7, 9,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 5,41 - 5,17 (m, 2H), 4,72 (td, $J = 4,6, 13,5$ Hz, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 3H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,82 (ddd, $J = 5,3, 9,8, 12,3$ Hz, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 1H), 3,50 y 3,36 (alquino H tiene 2 desplazamientos químicos, ambos dobletes con, $J = 0,8$ Hz, 1H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,28 - 2,95 (m, 4H), 2,42 - 2,09 (m, 4H), 2,06 - 1,81 (m, 4H); NMR 19F (377 MHz, METANOL- d_4) $\delta = -111,68$ (qd, $J = 4,6, 61,0$ Hz, 1F), -143,97 - -147,51 (m, 1F), -173,14 - -174,37 (m, 1F), MS: 618 [M+H]⁺.

Ejemplo 34 ({5-etinil-6-fluoro-4-[(8aS)-4-fluoro-2-[(2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il]metoxi]-8a,9,12,13-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,13a-tetraazanafto[1,8-ab]heptalen-5-il]naftalen-2-il}oxi)dihidrógeno fosfato de metilo



El Ejemplo 33 (850 mg, 1,3 mmol) se disolvió en DMF (12,6 mL). Se añadieron carbonato de cesio (1,24 g, 3,79 mmol) y NaI (569 mg, 3,79 mmol) seguidos de clorometilfosfato de di-ter-butilo (360 mg, 1,39 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 22 h. El análisis LCMS mostró una conversión del 90 % a 34a y se añadió otra porción de clorometilfosfato de di-ter-butilo (72 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante otras 5 h. Se añadió agua (44 mL) y la mezcla se agitó durante 40 min a 20 °C. Se utilizaron varias barras de agitación para ajustar la mezcla a la temperatura deseada. Se utilizaron varias barras agitadoras para ajustar al tamaño de partícula más pequeño. Los sólidos se filtraron, se recogieron y se pusieron a alto vacío durante la noche para obtener 34a (936 mg, 88 %), MS: 840,3 [M+H]⁺. 34a (936 mg, 1,11 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido acético (9,0 mL) y agua desionizada (4,5 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h, momento en el que el análisis LCMS mostró hidrólisis de los grupos ter-butilo. La mezcla se evaporó y se volvió a disolver en 50/50 CH₃CN/agua (6 mL) y se purificó por HPLC. Se recogieron las fracciones deseadas para obtener el Ejemplo 34 (560 mg, 69 %). El sólido se puso al vacío durante 3 días para eliminar el ácido acético. NMR 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (ddd, J = 8,6, 5,9, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 41,4, 2,6 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 53,5 Hz, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 1H), 4,66 (dt, J = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,34 (p, J = 10,8, 10,3 Hz, 3H), 4,14 - 4,11 (m, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,72 - 3,51 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 4H), 3,03 (s, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 2H), 2,21 - 1,82 (m, 6H), MS: 728,2 [M+H]⁺.

La formulación en solución del Ejemplo 33 era una solución acuosa con 2,5 % (p/v) de Pluronic F-68 (Poloxamer 188). Las formulaciones en suspensión amorfa del Ejemplo 33 y del Ejemplo 34 se hicieron usando en agua metilcelulosa al 0,5 % (p/v).

10

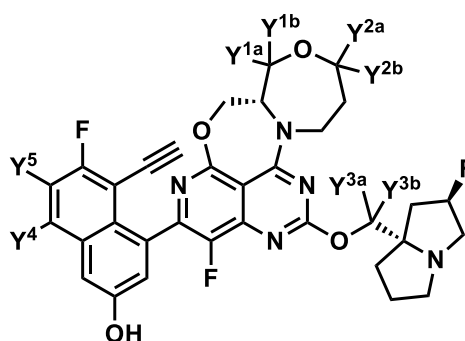
Tabla 1-A

Forma/Formulación	C _{max,u} (nM)	C _{av,ss,u} (nM)	C _{max} Incremento en veces	C _{av} Incremento en veces
Ejemplo 33 - solución	0,60	0,30	-	-
Ejemplo 33 - suspensión	0,48	0,37	1	1
Ejemplo 34 - suspensión	8,12	3,84	16,9	10,4

Análogos deuterados proféticos (PDA) del Ejemplo 33

15

20



(V)

Tabla 2

PDA #	Y ^{1a}	Y ^{1b}	Y ^{2a}	Y ^{2b}	Y ^{3a}	Y ^{3b}	Y ⁴	Y ⁵
V-1	D	H	H	H	H	H	H	H
V-2	H	D	H	H	H	H	H	H
V-3	D	D	H	H	H	H	H	H
V-4	H	H	D	H	H	H	H	H
V-5	H	H	H	D	H	H	H	H
V-6	H	H	D	D	H	H	H	H
V-7	H	H	H	H	D	H	H	H
V-8	H	H	H	H	H	D	H	H
V-9	H	H	H	H	D	D	H	H
V-10	H	H	H	H	H	H	D	H
V-11	H	H	H	H	H	H	H	D
V-12	D	D	D	D	H	H	H	H
V-13	D	D	H	H	D	D	H	H
V-14	H	H	D	D	D	D	H	H
V-15	D	D	H	H	H	H	H	D
V-16	H	H	D	D	H	H	H	D
V-17	H	H	H	H	D	D	H	D
V-18	H	H	H	H	H	H	D	D

Los métodos generales / revisiones de la obtención del perfil de metabolitos y la identificación de metabolitos de un compuesto se describen en: Dalvie, et al.,
 5 “Assessment of Three Human in Vitro Systems in the Generation of Major Human Excretory y Circulating Metabolites”, Chemical Research in Toxicology, 2009, 22, 2, 357-368, tx8004357 (acs.org); King, R., “Biotransformations in Drug Metabolism”, Ch.3, Drug Metabolism Handbook Introduction, <https://doi.org/10.1002/9781119851042.ch3>; Wu, Y., et al, “Metabolite Identification in the Preclinical and Clinical Phase of Drug
 10 Development”, Current Drug Metabolism, 2021, 22, 11, 838-857, 10.2174/1389200222666211006104502; Godzien, J., et al, “Chapter Fifteen - Metabolite Annotation and Identification”.

Existen numerosas herramientas informáticas disponibles tanto públicas como comercialmente, que ayudan a predecir las rutas metabólicas y los metabolitos de los
 15 compuestos. Algunos ejemplos son BioTransformer 3.0 (biotransformer.ca/new), que predice las biotransformaciones metabólicas de pequeñas moléculas utilizando una base de datos de reacciones metabólicas conocidas; MetaSite (moldiscovery.com/software/metasite/), que predice las transformaciones metabólicas relacionadas con el citocromo P450 y las reacciones mediadas por monooxigenasas que contienen
 20 flavina en el metabolismo de fase I; y Lhasa Meteor Nexus (lhasalimited.org/products/meteor-nexus.htm), que ofrece la predicción de rutas metabólicas y estructuras de metabolitos utilizando una serie de modelos de

aprendizaje automático, que cubre las biotransformaciones de fase I y fase II de pequeñas moléculas.

Los análogos deuterados predichos V-1 a V-18 del Ejemplo 33 en la Tabla 2 pueden ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo, menores requisitos de dosificación, menor inhibición del CYP450 (competitiva o dependiente del tiempo), o una mejora del índice terapéutico o la tolerabilidad.

Una persona con conocimientos ordinarios puede hacer análogos deuterados adicionales del Ejemplo 33 con diferentes combinaciones de Y^{1a}, Y^{1b}, Y^{2a}, Y^{2b}, Y^{3a}, Y^{3b}, Y⁴ e Y⁵. Tales análogos deuterados adicionales pueden proporcionar ventajas terapéuticas similares a las que pueden conseguirse con los análogos deuterados V-1 a V-18 del Ejemplo 33 de la Tabla 2.

Ensayo de unión a resonancia plasmática superficial (SPR) de KRAS

Se utilizó el ensayo SPR para medir la constante cinética de unión (KD) de los Ejemplos de la presente invención.

La afinidad de unión y la cinética de los Ejemplos de la presente invención se midieron mediante Resonancia de Plasmón Superficial (SPR) utilizando instrumentos Biacore 8K u 8K+ (Cytiva, Marlborough, MA). En estos experimentos se utilizaron proteínas recombinantes, C-terminal biotiniladas específicas de sitio, KRAS de tipo salvaje (WT) (aa1-185), G12D KRAS (aa1-185), G12C KRAS (aa2-184), G12V KRAS (aa2-184), WT HRAS (aa2-184) y WT NRAS (aa2-185) purificadas en presencia de 1 μM de GDP. Las medidas de unión se realizaron paralelamente en conjuntos de proteínas WT/G12D/G12C/G12V KRAS o WT K/H/N RAS.

Se desorbió el instrumento Biacore y se acopló a un Sensor Chip SA de la Serie S. Las proteínas se diluyeron a 50 μg/mL con el tampón de ensayo (50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 10 μM GDP, 5 mM MgCl₂, 0,5 mM TCEP, 5 % glicerol, 0,02 % Tween-20, 2 % DMSO, pH 7,2) y se inmovilizaron a un caudal de 3 μL/min a 10 °C con un tiempo de contacto de 15 min. para capturar ~ 3000 - 4000 RUs de proteínas en la superficie. A continuación, la superficie funcionalizada se equilibró con tampón de ensayo durante aproximadamente 1 hora. Las superficies SA no funcionalizadas sin proteínas inmovilizadas sirvieron de referencia para el análisis cinético de unión. La cinética de unión de compuestos se midió en formato cinético de ciclo múltiple o de ciclo único.

Análisis cinético multiciclo (MCK)

En una microplaca de 96 pocillos (Greiner; Cat. nº 650101) se preparó una dilución en serie de 10 puntos y 2 veces de los compuestos de ensayo con una concentración máxima de 10 μ M o 100 μ M. La cinética de unión se midió a 10 °C inyectando diluciones seriadas de compuestos en los canales inmovilizados de referencia y SRA a un caudal de 100 μ L/min y un tiempo de asociación de 90 segundos. La disociación del compuesto se monitorizó durante al menos 400 segundos durante cada ciclo. No se utilizó regeneración adicional. La curva de calibración de DMSO se obtuvo antes y después del análisis del compuesto inyectando 0-4 % de DMSO en tampón de ensayo. Se analizó un compuesto adecuado con afinidad y cinética conocidas una vez en cada experimento como control positivo para evaluar la actividad de la proteína capturada en la superficie.

Análisis cinético de ciclo único (SCK)

Se preparó una dilución en serie de 3 veces y 6 puntos de compuestos en una microplaca profunda de 96 pocillos (Greiner Bio; Cat # 780201) con la concentración más alta de 1 μ M (rango de concentración: 0,004 - 1 μ M). La cinética de unión se midió a 10 °C inyectando diluciones seriadas de compuestos en orden creciente en los canales inmovilizados de referencia y SRA a un caudal de 100 μ L/min y un tiempo de asociación de 120 segundos. La disociación del compuesto se monitorizó durante al menos 3.600 segundos. También se corrieron dos blancos de tampón en un formato cinético de ciclo único antes de la corrida del compuesto para doble referenciación. No se utilizó regeneración adicional. La curva de calibración DMSO se obtuvo antes y después del análisis del compuesto inyectando 0-4 % de DMSO en el tampón de ensayo. Se analizó un compuesto adecuado con afinidad y cinética conocidas una vez en cada experimento como control positivo para evaluar la actividad de la proteína capturada en la superficie.

Tanto los datos MCK como los SCK se procesaron y analizaron utilizando el software de evaluación Biacore Insight (Cytiva, Marlborough, MA)). Los datos con doble referencia y corregidos por solvente se ajustaron al modelo 1:1 de Langmuir para medir la constante cinética de unión (KD), la velocidad de asociación (kon) y la velocidad de disociación (koff). La vida media de disociación ($t_{1/2}$) se calculó a partir de la koff medida utilizando la ecuación estándar ($t_{1/2} = 0,693 / k_{off}$). La adecuación del ajuste se juzgó por los valores χ^2 y la aleatoriedad de la distribución de residuos.

Los resultados del ensayo de unión SPR para los Ejemplos 1-31 se proporcionan en la Tabla 3. Se proporcionó una media geométrica de la constante de

unión KD cuando un Ejemplo se ensayó más de una vez (n es el número de repeticiones del ensayo). Una celda en blanco en la Tabla 3 indica que no se obtuvieron datos para ese Ejemplo en ese ensayo específico.

- La constante de unión KD muestra que los compuestos ejemplificados tienen potentes capacidades de unión a todos los receptores KRAS G12C, KRAS G12D y KRAS G12V, y pueden ser selectivos sobre los receptores HRAS y NRAS.

Tabla 3: Resultados del ensayo de unión SPR

Ejemplo No	KRas SPR		KRas G12D SPR		KRas G12C SPR		KRas G12V SPR		HRas SPR		NRas SPR	
	K _D (nM)	n	K _D (nM)	n	K _D (nM)	n	K _D (nM)	n	K _D (nM)	n	K _D (nM)	n
1	0,273	1	0,268	1	1,23	1	0,454	1				
2	0,422	1	1,89	1	1,64	1	0,515	1				
3	4,79	7	12,3	7	11,0	7	10,8	7	>10000	1	>10000	1
4	0,308	1	14,1	1	1,94	1	3,69	1				
5	2,89	1	10,5	1	11,4	1	22,1	1				
6	1,89	1	2,43	1	2,67	1	1,35	1				
7	2,55	1	11,4	1	8,33	1	6,71	1				
8	0,398	1	1,69	1	1,54	1	11,5	1				
9	0,019	1	0,099	1	0,447	1	0,308	1				
10	0,030	2	0,297	2	0,681	2	4,86	2	71,5	1	346	1
11	19,7	1	23,6	1	38,9	1	98,7	1				
12	0,022	3	0,045	3	1,13	3	0,117	3	606	1	1000	1
13	1,25	2	59,8	1	7,56	1	10,4	1	8920	1	>10000	1
14	0,006	2	0,092	2	0,263	2	0,461	2	198	1	656	1
15	0,118	2	0,128	2	0,749	2	0,274	2				
16	5,82	2	23,8	1	8,57	1	5,73	1	>10000	1	>10000	1
17	0,362	2	0,553	2	0,963	2	0,269	2				
18	0,092	1	0,214	1	0,759	1	0,13	1				
19	27,9	1	78,3	1	84,7	1	91,7	1				
20	0,075	3	0,138	3	0,629	3	0,098	3	725	1	1000	1
21	1,76	1	1,01	1	1,90	1	1,46	1				
22	11,9	1	36,9	1	42,4	1	46,7	1				
23	0,009	3	0,039	3	0,019	3	0,046	3	473	2	>1000	2
24	0,145	2	0,081	2	0,079	2	0,052	2				
25	0,001	1	0,042	1	0,008	1	0,149	1				
26	0,014	2	0,046	2	0,031	2	0,117	2				
27	0,067	1	0,045	1	0,020	1	0,030	1				
28	0,061	1	0,030	1	0,064	1	0,028	1				
29	5,75	2	1,55	2	3,65	2	1,48	2				
30	2,58	1	0,250	1	1,10	1	0,240	1				
31	0,194	1	0,093	1	0,146	1	0,183	1				
32	0,009	1	0,004	1	0,004	1	0,004	1				
33	0,023	1	0,019	1	0,019	1	0,096	1				

10 Ensayo KRAS Cell Titer Glo (CTG)

El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (CTG) es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo basado en la

cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. El CTG está diseñado para su uso con formatos de múltiples pocillos, lo que lo hace ideal para ensayos automatizados de cribado de alto rendimiento (HTS), proliferación celular y citotoxicidad. El procedimiento de ensayo homogéneo consiste en añadir el reactivo único (CellTiter-Glo® Reagent) directamente a las células cultivadas en medio suplementado con suero. No es necesario lavar las células, eliminar el medio ni realizar múltiples pasos de pipeteo. El sistema detecta tan solo 15 células por pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos tras añadir el reactivo y mezclar.

Las células se cultivan en una incubadora humidificada con un 5 % de CO₂ a 37°C utilizando las condiciones de cultivo que se describen a continuación. Todos los reactivos de los medios de cultivo celular se adquirieron a Gibco. Líneas celulares adquiridas a ATCC: H₃58 (línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas), SW620 (línea celular de cáncer colorrectal), PANC08.13 (RPMI1640 + 10 %FBS + 10 unidades/ml de insulina, línea celular de cáncer de páncreas). Los compuestos de ensayo y de control se dispensan como gotas de nanolitro según las concentraciones finales deseadas en DMSO al 0,1 % utilizando un dispensador ecoacústico en placas de ensayo 384 (Corning, Cat#3764) antes de sembrar las células. Las células se sembraron en un volumen de 40µL por pocillo con las siguientes densidades celulares (células por pocillo): H₃58 (300), SW620 (750), PANC 08.13 (600). Las células se incuban en presencia del compuesto durante 7 días. La viabilidad se determina el día 7 mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (CTG) (Promega). Se añade CTG a un volumen final de 20µl por pocillo y se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de capturar la luminiscencia utilizando un EnVision Reader con el protocolo LUM384 US. Los datos se analizan utilizando Activity Base para determinar la respuesta del compuesto y se representarán como porcentaje de efecto (PCTEFF) o porcentaje de control (PCTOCTL), tal como se describe: Control de efecto del cero por ciento (ZPE) (control negativo) - 100 % DMSO. Cien por ciento de efecto (HPE) (Control positivo) - 1µM de Trametinib (GSK1120212, inhibidor de MEK) (4nl de 10mM y 36nl de DMSO por pocillo). Se utilizan las siguientes ecuaciones/nomenclatura (% de efecto; PCTEFF) y (% de control; PCTOCTL): PCTEFF: $100 * (\text{Valor_datos_brutos} - \text{HPE} / \text{ZPE} - \text{HPE})$, PCTOCTL: $100 * \text{Valor_datos_brutos} / \text{Matriz_definida_por_el_usuario}$, en donde la Matriz_definida_por_el_usuario es HPE o ZPE resumidos.

Los resultados del ensayo CTG para algunos ejemplos ejemplificados se proporcionan en la Tabla 4. Se proporcionó una media geométrica de IC₅₀ (nM) cuando

un Ejemplo se ensayó más de una vez (n es el número de réplicas del ensayo).

El ensayo CTG muestra que los compuestos selectivos ejemplificados de la presente invención han demostrado actividades anticancerosas para el cáncer de páncreas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer colorrectal.

5

Tabla 4: Resultados del ensayo CTG

Ejemplo N.º	Panc08.13 (CTG de 7 días)		H ₃ 58 (CTG de 7 días)		SW620 (CTG de 7 días)	
	IC ₅₀ (nM)	n	IC ₅₀ (nM)	n	IC ₅₀ (nM)	n
9	12,3	1	112	1	166	1
10	8,15	2	26,9	2	35,7	2
12	19,8	2	115	2	136	2
14	10,8	2	41,6	2	35,3	2
15	121	1	493	1	871	1
20	45,2	2	142	2	164	2
23	1,2	1	74	2	46	1
32	2,1	4	48	4	45	4
33	1,1	2	3,9	2	6,6	2

10 Será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras formas de realización de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención divulgada en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente de ejemplo, siendo el verdadero alcance y espíritu de la invención el indicado por las siguientes reivindicaciones.

15 Todas las referencias citadas en este documento, incluyendo patentes, solicitudes de patentes, documentos, libros de texto y similares, y las referencias citadas en ellos, en la medida en que no lo estén ya, se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de que una o más de las publicaciones incorporadas y materiales similares difieran o contradigan esta solicitud, incluyendo pero no
20 limitándose a términos definidos, uso de términos, técnicas descritas o similares, esta solicitud prevalecerá.