COMBINACIONES DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO BIFUNCIONAL CON ACTIVIDAD INHIBITORIA DE KRAS MUTANTE G12D

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a combinaciones de compuestos antineoplásicos específicos y composiciones farmacéuticas y kits que los comprenden, para su uso en el tratamiento de tipos de cáncer, tales como cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón.

Antecedentes de la Invención

KRAS (virus del sarcoma de rata de Kirsten) es un gen que proporciona instrucciones para producir una proteína llamada K-Ras, una parte de la vía RAS/MAPK. La proteína transmite señales desde el exterior de la célula al núcleo de la célula. Estas señales instruyen a la célula para que crezca y se divida (proliferar) o madure y asuma funciones especializadas (diferenciarse).

Las mutaciones de KRAS se han implicado en diversas neoplasias malignas, incluido el cáncer, como el adenocarcinoma de pulmón, el adenoma mucinoso, el carcinoma ductal del páncreas y el cáncer colorrectal.

El cáncer colorrectal es un cáncer con una alta morbilidad y mortalidad, con alrededor de 1,4 millones de nuevos casos reportados por año en el mundo (World Cancer Report 2014). El medio más eficaz para tratar el cáncer colorrectal es una cirugía, mientras que la quimioterapia, la radioterapia y similares han avanzado significativamente en tiempos recientes. Los ensayos clínicos a gran escala realizados principalmente en Europa y América han revelado que una quimioterapia combinada en la que se combinan varios tipos de agentes antineoplásicos es eficaz para el cáncer colorrectal y contribuye a la regresión de un tumor y a la prolongación del pronóstico (J. Clin. Oncol., 22, p.229-237, 2004). Además de la quimioterapia, un fármaco diana molecular, como un anticuerpo anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) o un anticuerpo anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), se utiliza como fármaco de primera elección en combinación con la quimioterapia. Con respecto a un fármaco de anticuerpos EGFR, ha sido evidente que la mutación en un gen RAS es un factor predictivo negativo para el efecto (Cancer Res., 66, p.3992-3995, 2006), y en el cáncer colorrectal, los fármacos de anticuerpos EGFR son aplicables solo a pacientes con genes RAS de tipo silvestre en la situación actual.

Además, el número de muertes por cáncer de pulmón representa el 19 % entre

las muertes por todos los tipos de cáncer, que es el valor más alto, y se reportan alrededor de 1,8 millones de nuevos pacientes por año en el mundo (World Cancer Report 2014). En particular, se informa que los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representan del 80 al 85 % de los pacientes con cáncer de pulmón (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, 2016). El tratamiento quirúrgico se considera hasta cierta etapa, pero la cirugía rara vez se adopta después de esa etapa y la quimioterapia o la radioterapia se convierten en un tratamiento principal. Según la citomorfología, el adenocarcinoma y el cáncer de células escamosas se clasifican como el tipo más común de NSCLC. Estos tumores siguen un curso clínico similar, pero el adenocarcinoma se caracteriza por la localización en la periferia pulmonar.

El cáncer de páncreas, incluido principalmente el adenocarcinoma ductal de páncreas, es un cáncer con un pronóstico muy malo que tiene una tasa de supervivencia a cinco años del 10 % o menos (CA Cancer J. Clin., 2016, 66, p.7-30) y alrededor de 340.000 casos nuevos se reportan por año en el mundo (GLOBOCAN 2012). El tratamiento más efectivo para tratar el cáncer de páncreas es la cirugía. Sin embargo, el cáncer a menudo ha hecho metástasis debido a que la detección temprana es difícil y, a menudo, el cáncer no es operable. Si no es operable, se adopta quimioterapia o radioterapia, pero la tasa de supervivencia no es tan buena. En la actualidad, el tratamiento FOLFIRINOX (tratamiento multifarmacológico de tres agentes quimioterapéuticos de 5-FU, irinotecán y oxaliplatino, más levofolinato) se usa como tratamiento estándar para el cáncer de páncreas. Sin embargo, debido a la fuerte toxicidad, el paciente sujeto debe seleccionarse con cautela, por ejemplo, el tratamiento debe aplicarse solo a pacientes con un estado funcional ECOG de 1 o menos (J. Clin. Oncol., 2018, 36, p.2545-2556). Como fármaco diana molecular, se aprobó un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Erlotinib, en un tratamiento conjunto con Gemcitabina. Sin embargo, la prolongación de la supervivencia global es de sólo unas dos semanas en comparación con la Gemcitabina sola y no se ha logrado ningún efecto terapéutico satisfactorio.

Las proteínas RAS son proteínas de unión a trifosfato de guanosina (GTP) de bajo peso molecular de alrededor de 21 kDa constituidas por 188-189 aminoácidos e incluyen cuatro tipos principales de proteínas (KRAS (KRAS 4A y KRAS 4B), NRAS y HRAS) producidas por tres genes de un gen KRAS, un gen NRAS y un gen HRAS. Las proteínas RAS se dividen en un tipo de unión a GTP activo y un tipo de unión a GDP inactivo. Una proteína RAS se activa mediante la sustitución de difosfato de guanosina

(GDP) con GTP debido a, por ejemplo, la estimulación del ligando a un receptor de membrana, como EGFR. El RAS activo se une a proteínas efectoras hasta veinte, como RAF, PI3K y RALGDS, para activar la cascada de señalización corriente abajo. Por otro lado, el RAS activo se convierte en el tipo inactivo mediante el reemplazo de GTP con GDP debido a la actividad intrínseca de hidrólisis de GTP (GTPasa). La actividad GTPasa se ve reforzada por una proteína activadora de GTPasa (GAP). Como se puede ver en la declaración anterior, RAS tiene una función importante de "interruptor molecular" en una vía de transducción de señales intracelulares para EGFR o similares, y desempeña un papel fundamental en los procesos de crecimiento celular, proliferación, angiogénesis y similares (Nature Rev. Cancer, 2011, 11, p.761-774, Nature Rev. Drug Discov., 2014, 13, p.828-851, Nature Rev. Drug Discov., 2016, 15, p.771-785).

La sustitución de un aminoácido por mutación espontánea del gen RAS da como resultado un estado activado constante debido a la hipofunción de RAS como GTPasa o hiporreactividad a GAP, y luego, las señales se envían continuamente corriente abajo. La señalización excesiva puede causar carcinogénesis o aceleración del crecimiento del cáncer.

Por ejemplo, se ha descubierto que el adenocarcinoma ductal pancreático ocurre a través de una etapa débilmente heteromórfica y una etapa altamente heteromórfica posterior en la neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), y ya se ha reconocido la mutación del gen KRAS en una etapa inicial de PanIN. Posteriormente, se produce una anomalía en INK4A, p53 y SMAD4, que son genes supresores de tumores, lo que conduce a neoplasia (Nature Rev. Cancer, 2010, 10, p.683-695). Además, en el 90 % o más de los casos de adenocarcinoma ductal de páncreas se observa mutación en el gen KRAS, siendo la mayoría de ellos una mutación puntual espontánea en el codón 12 situado en el exón 2 de KRAS (Cancer Cell 2017, 32, p.185-203). Como se puede ver en la declaración anterior, KRAS juega un papel fundamental en los procesos de carcinogénesis y desarrollo del cáncer de páncreas.

Como mutación de un gen KRAS, se conocen la mutación KRAS G12C, la mutación KRAS G12D y similares. El KRAS mutante G12C ocurre con frecuencia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, pero ocurre en un pequeño porcentaje en el cáncer de páncreas (Cancer Cell 2014, 25, p.272-281), y se desea un agente terapéutico contra otra mutación de KRAS. El KRAS mutante G12D se observa en alrededor del 34 % de los casos de cáncer de páncreas, y se informa que esta tasa es la más alta en las mutaciones de KRAS (Nat. Rev. Cancer, 2018, 18, p.767-777).

WO 2016/049565, WO 2016/049568 y WO 2017/172979 divulgan ciertos inhibidores de KRAS y afirman que los agentes son útiles para un cáncer con una mutación en el codón 12 de KRAS. La mutación G12D es una de esas mutaciones, pero no se describe ningún efecto sobre el cáncer KRAS mutante G12D.

En los últimos años, como técnica para inducir la degradación de una proteína diana, se han encontrado compuestos bifuncionales denominados colectivamente PROTAC (quimera dirigida a la proteólisis) o SNIPER (borrador de proteína dependiente de IAP específico y no genético) y se espera que sean una técnica novedosa de modalidad de desarrollo de fármacos (Drug. Discov. Today Technol., 2019, 31, p.15-27). Tal compuesto bifuncional promueve la formación de un compuesto de la proteína diana y una ligasa E3 en una célula, y se induce la degradación de la proteína diana mediante la utilización del sistema de ubiquitina-proteasoma. El sistema de ubiquitina-proteasoma es uno de los mecanismos de degradación de proteínas intercelulares. Una proteína llamada ligasa E3 reconoce una proteína que se va a degradar para convertir la proteína en ubiquitina, por lo que se promueve la degradación por proteasoma.

Seiscientas (600) o más ligasas E3 están presentes en un organismo y se dividen aproximadamente en cuatro tipos de E3 de dominio HECT, E3 de *U-Box*, E3 de RING monomérico y E3 de múltiples subunidades. Las ligasas E3 utilizadas como un inductor de degradación bifuncional, que se denominan PROTAC, SNIPER o similares son actualmente limitadas, y los ejemplos típicos de estas incluyen Von Hippel-Lindau (VHL), celebron (CRBN), inhibidor de la proteína de apoptosis (IAP) y ratón homólogo doble-minuto-2 (MDM2). En particular, VHL se informa en WO 2013/106643 y CRBN se informa en WO 2015/160845.

Los compuestos bifuncionales son compuestos en los que un ligando de una proteína diana y un ligando de una ligasa E3 se unen a través de un conector, y se han informado algunos compuestos bifuncionales para degradar una proteína KRAS (Cell. Chem. Biol., 2020, 27, p19-31, ACS Cent. Sci., 2020, 6, p.1367-1375, US 2018/0015087, WO 2019/195609, WO 2020/018788).

Síntesis de la Invención

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que una combinación de un compuesto de la Fórmula I como se define en la presente y ciertos agentes antineoplásicos adicionales como se define en la presente representa una estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer.

Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que el compuesto de la Fórmula I como se define en la presente es un compuesto bifuncional, y tiene una acción inductora

de degradación sobre una proteína KRAS mutante G12D y una actividad de inhibición de KRAS mutante G12D, y puede usarse con un agente antineoplásico en el tratamiento del cáncer. En particular, se cree que la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK, y profármacos de estos permiten un efecto sinérgico potente en el tratamiento de cáncer.

En consecuencia, en un primer aspecto de la invención se proporciona una combinación de un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este, y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etil]-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-

il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida, y

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

Un segundo aspecto de la invención es un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención, para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el tratamiento además comprende la administración de un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos.

Un segundo aspecto alternativo de la invención es un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en el tratamiento de cáncer en donde el tratamiento además comprende la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una farmacéuticamente aceptable de esta, de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica que

comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un cuarto aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del cáncer.

Un quinto aspecto de la invención es un método para tratar cáncer que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos.

Un sexto aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de esta, y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un

inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

Un séptimo aspecto de la invención es un kit de piezas que comprende:

(A) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con el primer aspecto de la invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

(B) una composición farmacéutica que comprende un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

cuyos componentes (A) y (B) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración junto con el otro,

para su uso en el tratamiento del cáncer.

Un octavo aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de esta, y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

Descripción Detallada de la Invención

A menos que se indique de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que les otorgan habitualmente las personas del oficio de nivel medio a quienes se refiere la invención.

A menos que el contexto indique lo contrario, se debe considerar que las preferencias y opciones para un determinado aspecto, forma de realización, característica o parámetro de la invención han sido divulgadas en combinación con todas y cada una de las preferencias y opciones para todos los demás aspectos,

características y parámetros de la invención.

Siempre que se emplee la palabra "alrededor de" en la presente (por ejemplo, en el contexto de dosis de ingredientes activos) se apreciará que tales variables son aproximadas y, como tales, pueden variar en ±10 %, por ejemplo, ±5 % y preferentemente ±2 % (por ejemplo, ±1 %) de los números especificados en la presente.

La persona del oficio de nivel medio entenderá que las referencias al "tratamiento de" una condición particular (y de manera similar "tratar") toman sus significados normales en el campo de la medicina. En particular, los términos pueden referirse a lograr una reducción en la gravedad de uno o más síntomas clínicos asociados con la condición o aumentar la longevidad del paciente que se trata.

Como se usa en la presente, las referencias a pacientes se referirán a un sujeto vivo bajo tratamiento, lo que incluye a pacientes mamíferos (por ejemplo, humanos). En formas de realización particulares de los aspectos relevantes de la invención (por ejemplo, los aspectos primero, segundo, cuarto, quinto, sexto y octavo de la invención), el tratamiento es en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

Como se usa en la presente, el término cantidad terapéuticamente eficaz se referirá a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico al paciente que se trata. El efecto puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación y/o siente un efecto). Por ejemplo, en relación con los tipos de cáncer formados como uno o más tumores sólidos, dicho efecto terapéutico puede observarse como una reducción del volumen de uno o más de esos tumores.

Para evitar dudas, los compuestos de la Fórmula (I) y los agentes antineoplásicos que se describen en la presente pueden existir como sólidos y, por lo tanto, el alcance de la invención incluye todas sus formas amorfas, total o parcialmente cristalinas y también pueden existir como aceites. Cuando dichos compuestos existen en formas total o parcialmente cristalinas, dichas formas pueden incluir hidratos y solvatos que están incluidos en el alcance de la invención. Los compuestos también pueden existir en solución.

Compuestos para el uso

Como se describe en la presente, en un primer aspecto de la invención se proporciona una combinación de un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este, y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor

de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etil]-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida, y

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-

il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

En un segundo aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención, para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el tratamiento además comprende la administración de un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos.

En un segundo aspecto alternativo de la invención se proporciona un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en el tratamiento de cáncer en donde el tratamiento además comprende la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una farmacéuticamente aceptable de esta, de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

Compuestos de la Fórmula (I)

El compuesto de la Fórmula (I), como se hace referencia en la presente, es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etil]-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-

1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida, y

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

Para evitar dudas, las estructuras de los compuestos de la Fórmula (I) corresponden a las estructuras proporcionadas en los Ejemplos 1 a 8.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5 -diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8- il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etil]-L-prolinamida.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es (4R)-1-[(2S)-2-

(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es: (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-ilo}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-ilo}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-ilo}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

En formas de realización particulares, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etil]-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol)-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida, y

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-oxazol)-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

En ciertas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-

diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etil]-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol)-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida, y

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-oxazol)-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida.

El compuesto de la Fórmula (I) y el agente antineoplásico pueden tener tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyente. En esta especificación, el compuesto de la Fórmula (I) y el agente antineoplásico a veces se pueden describir solo como uno de los isómeros, pero la presente invención incluye tautómeros o isómeros geométricos distintos al que se describe, e incluye isómeros separados o mezclas de estos.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y, en consecuencia, puede existir en forma de enantiómeros y

diastereómeros específicos de estos. La presente invención incluye enantiómeros y diastereómeros separados del compuesto de la Fórmula (I) o mezclas de estos.

Los enantiómeros de los compuestos quirales que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden recibir etiquetas "(*R*)" y "(*S*)" con respecto a cada punto de quiralidad en función de los métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, mediante la utilización de las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog).

En ciertas formas de realización, las referencias a un estereoisómero específico del compuesto de la Fórmula (I) pueden referirse al estereoisómero específico (por ejemplo, el enantiómero o diastereoisómero específico indicado) que está presente en ausencia sustancial de otros estereoisómeros (es decir, los estereoisómeros tienen una configuración diferente en uno o más de los puntos relevantes de quiralidad).

En tales casos, el compuesto en la configuración relevante puede estar presente en un exceso enantiomérico (e.e.) o un exceso diastereoisómero (d.e.), según corresponda, de al menos el 60 % (tal como al menos el 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o 98 % o, en particular, al menos el 99%, por ejemplo, al menos el 99,9 %).

El compuesto de la Fórmula (I) puede tener quiralidad axial, que puede referirse a compuestos que tienen uno o más ejes alrededor de los cuales se mantiene un conjunto de sustituyentes en una disposición espacial que no es superponible en su imagen especular. Para evitar dudas, todas las disposiciones axiales de tales compuestos están dentro del alcance de la invención.

Los enantiómeros de los compuestos axialmente quirales pueden recibir etiquetas "M" y "P" según los métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, mediante la utilización de las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog, con la regla adicional de que los dos sustituyentes "cercanos" tienen mayor prioridad que los lejanos).

En ciertas formas de realización, las referencias a un axial estereoisómero específico del compuesto de la Fórmula I pueden referirse al estereoisómero específico (por ejemplo, el isómero con quiralidad M-axial) que está presente en ausencia sustancial del estereoisómero opuesto correspondiente (por ejemplo, el isómero con P-quiralidad).

En tales casos, el compuesto de la Fórmula (I), el estereoisómero axial (por ejemplo, el isómero M-axial) tiene una pureza de al menos el 70 % (por ejemplo, al menos el 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) en relación con los otros estereoisómeros axiales (por ejemplo, en relación con el isómero quiral axial P).

Para evitar dudas, los compuestos que se dice que tienen una estereoquímica específica en una posición definida (por ejemplo, quiralidad axial) también pueden tener

estereoquímica en una o más posiciones y, por lo tanto, pueden existir como mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros en relación con la estereoquímica en esas posiciones.

Además, la presente invención incluye profármacos farmacéuticamente aceptables (que pueden denominarse precursores) del compuesto representado por la Fórmula (I) y el agente antineoplásico. Un profármaco farmacéuticamente aceptable incluirá compuestos que tengan un grupo que pueda convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxi, un grupo carboxi o similares mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de grupos que pueden usarse para formar un profármaco incluyen grupos que se describen en Prog. Med., 1985, 5, p.2157-2161 o en “Iyakuhin no Kaihatsu (development of pharmaceuticals)”, Vol.7, Bunshi-sekkei (molecular design), Hirokawa Shoten, 1990, p.163-198. Los profármacos incluyen derivados de éster y carbamato.

Los profármacos pueden denominarse precursores de los compuestos activos (es decir, compuestos de la Fórmula (I) y el agente antineoplásico), que pueden referirse a compuestos que se metabolizan para formar compuestos activos *in vivo*.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida y sales de adición básica. Tales sales de adición ácida y sales de adición básica, cuyas sales se pueden formar mediante medios convencionales, por ejemplo mediante la reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto comprendido en las formulaciones de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un solvente, o en un medio en el cual la sal es insoluble, seguido de la remoción de dicho solvente o dicho medio, mediante el uso de técnicas estándar (por ejemplo, por evaporación rotatoria a presión reducida mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse mediante el intercambio de un contraión de un compuesto comprendido en las formulaciones de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo, mediante la utilización de una resina de intercambio iónico adecuada.

Las sales de ejemplo incluyen las sales que se muestran en P. Heinrich Stahl, Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, 2008. Los ejemplos específicos incluyen una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico ácido, ácido tartárico, ácido

dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico o ácido glutámico, una sal con un metal inorgánico, como sodio, potasio, magnesio, calcio o aluminio, una sal con una base orgánica, como metilamina, etilamina o etanolamina, una sal con varios aminoácidos y derivados de aminoácidos, como acetilleucina, lisina y ornitina, y una sal de amonio.

En una forma de realización, la farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula (I) y/o del agente antineoplásico es una sal de clorhidrato (HCl).

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos, solvatos, sustancias de polimorfismo cristalino y formas sólidas amorfas del compuesto de la Fórmula (I) y los agentes antineoplásicos y sales de estos. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con varios isótopos radiactivos o no radiactivos. Las "formas sólidas amorfas" incluyen tanto una forma que no muestra un pico en el patrón de difracción de rayos X (XRD) en polvo como una forma que tiene una baja cristalinidad.

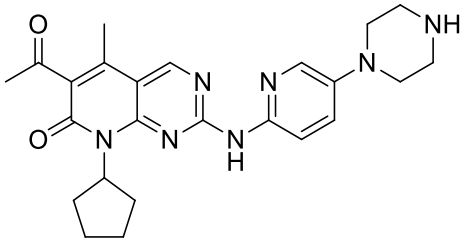
Los agentes antineoplásicos

Como se describe en la presente, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos.

El término "inhibidor de CDK4/6" se refiere a cinasa 4 y 6 ciclinodependientes e incluye Palbociclib, ribociclib y abemaciclib.

En una forma de realización, el agente antineoplásico es un inhibidor de CDK4/6. En una forma de realización particular, el agonista de CDK4/6 es Palbociclib.

Palbociclib se refiere al compuesto que tiene el nombre 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, y la siguiente estructura:

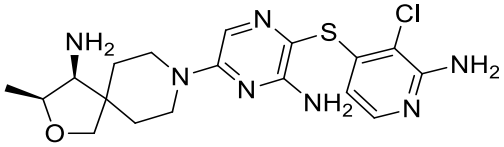


El término "inhibidor de SHP2" se refiere a inhibidores de la proteína tirosina

fosfatasa SHP2, codificada mediante PTPN11 e incluye TNO155, JAB-3068, RMC-4630 y RLY-1971.

En una forma de realización, el agente antineoplásico es un inhibidor de SHP2. En una forma de realización particular, el inhibidor de SHP2 es TNO155.

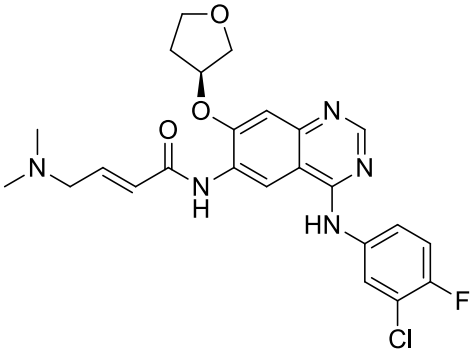
TNO155 se refiere al compuesto que tiene el nombre (3S,4S)-8-[6-amino-5-[(2-amino-3-cloro-4-piridinil)tio]-2-pirazinil]-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amine, y la siguiente estructura:



El término "inhibidor de EGFR" se refiere a inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e incluye ambos inhibidores de tirosina cinasa (TKI) (tales como afatinib, erlotinib o gefitinib) y anticuerpos monoclonales (tales como cetuximab o necitumumab). Los inhibidores de tirosina cinasa se ligan al dominio de tirosina cinasa en el EGFR e inhiben la actividad del EGFR; mientras que los anticuerpos monoclonales se ligan al componente extracelular del EGFR y previenen que el factor de crecimiento epidérmico se liga a su propio receptor, y de esta manera previene la división celular.

En una forma de realización, el agente antineoplásico es un inhibidor de EGFR. En una forma de realización particular, el inhibidor de EGFR es un inhibidor de tirosina cinasa. En una forma de realización más particular, el inhibidor de tirosina cinasa es afatinib.

Afatinib se refiere al compuesto que tiene el nombre (E)-N-[4-(3-cloro-4-flúoranilino)-7-[(3S)-oxolan-3-il]oxiquinazolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida, y la siguiente estructura:



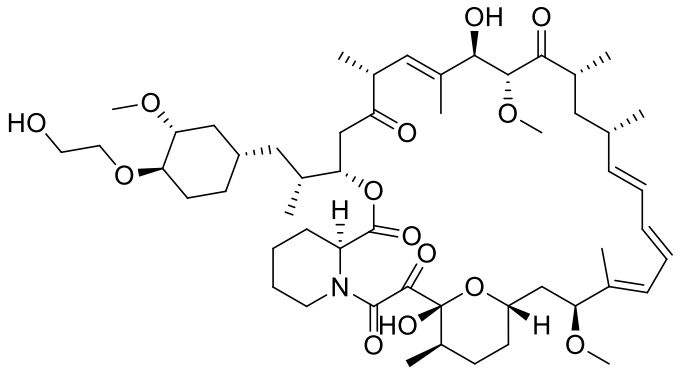
En una forma de realización particular, el inhibidor de EGFR es cetuximab.

El término "inhibidor de mTOR" se refiere a una clase de fármacos que inhiben

la diana de rapamicina (mTOR), que es una cinasa proteína específica de serina/treonina que pertenece a la familia de las cinasas relacionadas a fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) (PIKK). mTOR regula el metabolismo, crecimiento y la proliferación celular al formarse y señalizar a través de dos complejos de proteínas, mTORC1 y mTORC2. El término inhibidor "mTOR" incluye Everolimus, Sirolimus, Temsirolimus, Ridaforolimus, Umirolimus, y Zotarolimus.

En una forma de realización, el agente antineoplásico es un inhibidor de mTOR. En una forma de realización particular, el inhibidor de mTOR es Everolimus.

Everolimus se refiere al compuesto que tiene el nombre [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxiciclohexil]propan-2-il]-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraeno-2,3,10,14,20-pentona, y la siguiente estructura:



El término "inhibidor del punto de control inmunitario" se refiere a los inhibidores del punto de control inmunitario que señalizan la restricción de las funciones del sistema inmunitario. Por lo tanto, los inhibidores del punto de control inmunitario pueden conducir a la activación, proliferación y/o aumento de la señalización de linfocitos T. Los "inhibidores del punto de control inmunitario" incluyen anticuerpos anti-PD-1 (tales como nivolumab (OPDIVO; BMS-936558), pembrolizumab (KEYTRUDA™; MK-3475), pidilizumab (CT-011), cemiplimab (LIBTAYO, REGN2810), spartalizumab (PDR001), MEDI0680 (AMP- 514), dostarlimab (TSR-042), cetrelimab (JNJ 63723283), toripalimab (JS001), AMP-224 (GSK- 2661380), PF-06801591, tislelizumab (BGB-A317), ABBV-181, BI 754091, o SHR-1210), y anti-PD-L1 anticuerpos (tal como TECENTRIQ; RG7446; MPDL3280A; R05541267), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559, avelumab (bavencio), lodapolimab (LY3300054), CX-072 (Proclaim-CX-072), FAZ053, KN035, o MDX-1105).

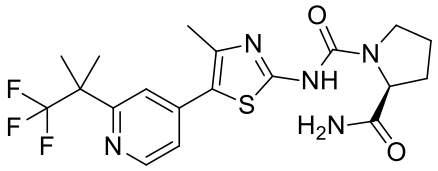
En una forma de realización, el agente antineoplásico es un inhibidor del punto de control inmunitario. En una forma de realización particular, el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo de anti-PD-1. En una forma de realización más particular, el anticuerpo de anti-PD-1 es Nivolumab.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 del humano, que se liga al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y tiene el siguiente número de CAS: 946414-94-4.

El término "inhibidor de PI3K" se refiere a una clase de fármacos que inhiben la fosfatidilinositol-3-cinasa. Los inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, copanlisib, duvelisib, alpelisib, umbralisib, leniolisib.

En una forma de realización, el agente antineoplásico es un inhibidor de PI3K. En una forma de realización particular, el inhibidor de PI3K es Alpelisib.

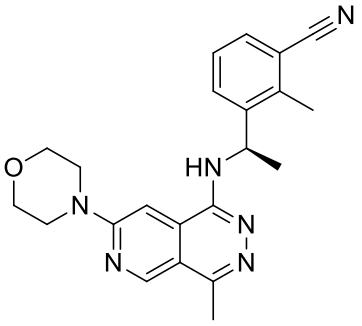
Alpelisib se refiere al compuesto que tiene el nombre “(2S)-N1-{4-Metil-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-propanil)-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}-1,2-pirrolidinedicarboxamida”, y la siguiente estructura:



El término "inhibidor de SOS1" se refiere a inhibidores del factor de intercambio de nucleótidos SOS1 de la guanina de RAS. Los inhibidores de SOS1 incluyen BI-3406 y MRTX0902.

En una forma de realización, el agente antineoplásico es un inhibidor de SOS1. En una forma de realización particular, el inhibidor de SOS1 es MRTX0902.

MRTX0902 se refiere al compuesto que tiene el nombre “(R)-2-Metil-3-(1-((4-metil-7-morfolinopirido-[3,4-d]piridazin-1-il)amino)etil)benzonitrilo”, con el número de CAS: 2654743-22-1, y la siguiente estructura:



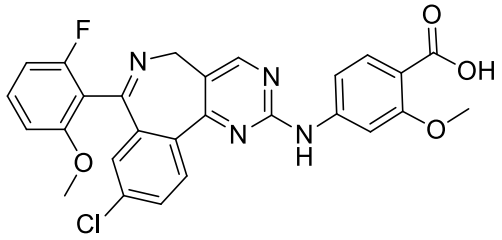
.

El término "inhibidor de AURK" se refiere a inhibidores de la cinasa Aurora. Los

inhibidores de AUK incluyen los inhibidores de la cinasa Aurora A y los inhibidores de la cinasa Aurora B. Los inhibidores de AURK incluyen Alisertib, Barasertib, Danusertib, AT9283, PF-03814735, AMG 900.

En una forma de realización, el agente antineoplásico es un inhibidor de AURK. En una forma de realización particular, el inhibidor de AURK es un inhibidor de AURK. En una forma de realización más particular, el inhibidor de AURK es Alisertib.

Alpelisib se refiere al compuesto que tiene el nombre “ácido 4-{[9-Cloro-7-(2-fluoro-6-metoxyfenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoico”, y la siguiente estructura:



.

En algunas formas de realización, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos.

En algunas formas de realización, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de AURK y profármacos de estos.

Los tipos de cáncer

Como se usa en la presente, se puede entender que los siguientes términos tienen los significados que se indican.

La "Mutación G12D" representa una mutación en la que el residuo de aminoácido correspondiente al codón 12 en una proteína de tipo silvestre se convierte de glicina a ácido aspártico.

"KRAS Mutante G12D" representa KRAS que tiene la "mutación G12D".

El "Cáncer KRAS positivo mutante G12D" es un cáncer KRAS positivo mutante G12D y, por ejemplo, es un cáncer en el que se produce una mutación KRAS G12D y un cáncer que tiene una alta tasa positiva para KRAS mutante G12D.

El "cáncer de páncreas" es un tumor maligno que ocurre en el páncreas. Ejemplos de estos incluyen carcinoma ductal pancreático y adenocarcinoma ductal pancreático. En una forma de realización, el "cáncer pancreático" es un carcinoma ductal pancreático y, en una forma de realización, el "cáncer pancreático" es un

adenocarcinoma ductal pancreático.

El "cáncer colorrectal" es un tumor maligno que ocurre en el intestino grueso.

El "cáncer de pulmón" es un tumor maligno que ocurre en el pulmón.

En una forma de realización, el cáncer es metastásico, localmente avanzado, recurrente y/o refractario.

En una forma de realización determinada, el cáncer es un cáncer de un paciente que no ha sido tratado previamente con respecto a la afección relevante (es decir, no tiene antecedentes médicos de tratamiento previo para la afección), cuyo paciente (o, específicamente, el cáncer relevante) puede denominarse como no tratado previamente.

En una forma de realización adicional, el cáncer es un cáncer de un paciente que ha recibido tratamiento (es decir, un tratamiento diferente al definido en el primer aspecto de la invención) para la condición relevante y no ha respondido o no ha respondido adecuadamente a ese tratamiento.

En una forma de realización, el cáncer se define como refractario al tratamiento (es decir, un cáncer resistente al tratamiento, que es un cáncer que no responde o no responde adecuadamente a otros tratamientos médicos, lo que se referirá a tratamientos médicos distintos de los definidos en el primer aspecto de la invención). El cáncer refractario puede presentar resistencia al tratamiento desde el comienzo del tratamiento médico, o la resistencia de las células cancerosas puede adquirirse durante el curso de los tratamientos médicos previos.

En una forma de realización particular, el cáncer es un cáncer refractario con respecto al tratamiento con un compuesto de la Fórmula I en ausencia de la combinación como se define en el primer aspecto de la invención (es decir, en donde el tratamiento anterior incluía un compuesto de la Fórmula I) pero en donde el tratamiento no comprende el tratamiento con un agente antineoplásico seleccionado de un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1, un inhibidor de AURK, y profármacos de estos.

En una forma de realización, el cáncer es un cáncer de páncreas. En formas de realización particulares, el cáncer pancreático es un carcinoma ductal pancreático o un adenocarcinoma ductal pancreático.

En una forma de realización, el cáncer es un cáncer colorrectal. En formas de realización particulares, el cáncer colorrectal es un cáncer de colon o un cáncer de recto.

En una forma de realización, el cáncer es un cáncer de pulmón. En una forma

de realización particular, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células pequeñas o un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una forma de realización, el cáncer es un cáncer KRAS positivo mutante G12D.

En una forma de realización particular, el cáncer KRAS positivo mutante G12D es un cáncer de páncreas KRAS positivo mutante G12D. En una forma de realización alternativa, el cáncer KRAS positivo mutante G12D es un cáncer colorrectal KRAS positivo mutante G12D. En una forma de realización alternativa, el cáncer KRAS positivo mutante G12D es un cáncer de pulmón KRAS positivo mutante G12D.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención es un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en el tratamiento de cáncer en donde el tratamiento además comprende la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una farmacéuticamente aceptable de esta, de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

Para evitar dudas, el segundo aspecto de la invención puede tener cualquiera de las características y formas de realización particulares que se describen en la presente para el primer aspecto de la invención, lo que incluye todas las combinaciones de estas.

Composiciones farmacéuticas

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para evitar dudas, las composiciones farmacéuticas del tercer aspecto de la invención pueden tener cualquiera de las características y formas de realización

particulares descritas en la presente para los otros (por ejemplo, el primero y el segundo) aspectos de la invención, lo que incluye todas las combinaciones de estas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden estar disponibles en el comercio o se describen de otro modo en la literatura, como Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19.ª ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995), and *Martindale – The Complete Drug Reference* (35.ª ed.), y los documentos a los que se hace referencia en este, cuyas divulgaciones relevantes en todos los documentos se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. De lo contrario, la preparación de composiciones adecuadas y, en particular, las preparaciones combinadas que incluyen tanto un compuesto de la Fórmula (I) como un agente antineoplásico, o sus sales farmacéuticamente aceptables, puede lograrla la persona del oficio de nivel medio mediante la utilización de técnicas de rutina.

Puede entenderse que las referencias a excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, portadores y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, como es conocido por las personas del oficio de nivel medio.

En formas de realización particulares, la composición farmacéutica puede ser para la administración de acuerdo con uno o más de los modos de administración que se describen en la presente.

Para evitar dudas, las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente pueden comprender una o más dosis del compuesto de la Fórmula (I) y/o el agente antineoplásico como se describe en la presente, o pueden comprender dosis parciales de tales componentes (en cuyo caso tales múltiples composiciones pueden administrarse en el curso de los tratamientos como se describe en la presente).

Para evitar dudas, las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también pueden denominarse formulaciones farmacéuticas.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del

cáncer.

Para evitar dudas, las composiciones farmacéuticas del cuarto aspecto de la invención pueden tener cualquiera de las características y formas de realización particulares que se describen en la presente para los otros (por ejemplo, del primero al tercero) aspectos de la invención, lo que incluye todas las combinaciones de estas.

Administración

Como se utiliza en la presente, al referirse a los métodos y tratamientos que involucran un compuesto de la Fórmula (I), o farmacéuticamente aceptable de estos, y un agente antineoplásico, o farmacéuticamente aceptable de este (ambos como se definen en el primer aspecto de la invención), incluimos que el compuesto de la Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de este, y un agente antineoplásico, o farmacéuticamente aceptable de este (lo que incluye las composiciones farmacéuticas que comprenden cada componente respectivo) se administran secuencial, separada o simultáneamente, como parte de una intervención médica dirigida al tratamiento de la enfermedad o trastorno relevante.

Por lo tanto, en ciertas formas de realización, los dos ingredientes activos (es decir, el compuesto de la Fórmula (I), o farmacéuticamente aceptable de estos, y el agente antineoplásico, o farmacéuticamente aceptable de este) se administran (opcionalmente de manera rutinaria) juntos o lo suficientemente cerca en el tiempo para permitir un efecto beneficioso para el paciente, que es mayor en el curso del tratamiento de la afección relevante que si una formulación comprende un compuesto de la Fórmula (I), o farmacéuticamente aceptable, o una formulación que comprenden un agente antineoplásico (como se define en el primer aspecto de la invención) o farmacéuticamente aceptable se administran (opcionalmente de manera rutinaria) solos, en ausencia del otro componente, durante el mismo curso del tratamiento. La persona del oficio de nivel medio puede lograr de manera rutinaria la determinación de si una combinación proporciona un mayor efecto beneficioso con respecto a, y durante el curso del tratamiento de un tipo de cáncer particular.

En formas de realización adicionales, los dos compuestos o composiciones se administran (opcionalmente de manera rutinaria) antes de, luego de, y/o al mismo tiempo que la administración del otro componente. Cuando se utilizan en este contexto, los términos "administran simultáneamente" y "administran al mismo tiempo que" incluyen que las dosis individuales de un compuesto de la Fórmula I, o una farmacéuticamente aceptable de este, y un agente antineoplásico (como se define en el primer aspecto de la invención), o una farmacéuticamente aceptable de este, se

administran dentro de 2 horas (por ejemplo, dentro de 60 minutos, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos) el uno del otro.

En ciertas formas de realización, los dos compuestos o composiciones se administran (opcionalmente de manera rutinaria) secuencialmente. Cuando se utilizan en este contexto, el término "administran secuencialmente" incluye que las dosis individuales de un compuesto de la Fórmula I, o una farmacéuticamente aceptable de este, y un agente antineoplásico (como se define en el primer aspecto de la invención), o una farmacéuticamente aceptable de este, se administran en un intervalo de tiempo entre 2 horas y 7 días (por ejemplo, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días o 6 días) el uno del otro.

Para evitar dudas, el compuesto de la Fórmula I, o una farmacéuticamente aceptable de este (o composición farmacéutica que lo comprende) se puede administrar antes de la administración del agente antineoplásico, o una farmacéuticamente aceptable de este (o composición farmacéutica que lo comprende). Alternativamente, el agente antineoplásico o una farmacéuticamente aceptable de este (o composición farmacéutica que lo comprende) se puede administrar antes de la formulación que comprende el compuesto de la Fórmula I o una farmacéuticamente aceptable de este (o composición farmacéutica que lo comprende).

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I, o una farmacéuticamente aceptable de este (o composición farmacéutica que lo comprende) y la formulación que comprende el agente antineoplásico, o una farmacéuticamente aceptable de este (o composición farmacéutica que lo comprende) se administran secuencialmente, tal como en donde el segundo fármaco se administra luego de confirmar que el tratamiento con el primer fármaco es eficaz. La persona del oficio de nivel medio conoce los métodos para determinar la eficacia del primer fármaco.

La persona del oficio de nivel medio entenderá que los compuestos y las formulaciones farmacéuticas como se definen en la presente se pueden administrar por administración oral con un comprimido, píldora, cápsula, gránulo, polvo, líquido, u otro agente o por administración parenteral con una inyección intraarticular, intravenosa, intramuscular u otra, un agente transmucoso o un inhalante.

Como composición sólida para la administración oral, se usa un comprimido, polvo, granular u otro agente. En tal composición sólida, uno o dos o más ingredientes activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo. La composición puede contener un aditivo inactivo, por ejemplo, un lubricante, un desintegrador, un estabilizador, un coadyuvante de disolución, de acuerdo con un método ordinario. Un comprimido o una

píldora puede estar recubierta con una capa de azúcar o una película soluble en el estómago o intestino, según sea necesario.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen un agente de emulsión, solución, suspensión, jarabe o elíxir farmacéuticamente aceptable, y contienen un diluyente inactivo generalmente usado, por ejemplo, agua purificada o EtOH (etanol). La composición líquida puede contener, además del diluyente inactivo, un adyuvante, como un solubilizante, un agente humectante, o un agente de suspensión, un agente endulzante, un saborizante, una fragancia o un conservante.

Los agentes de inyección para administración parenteral incluyen un agente de emulsión, suspensión o solución acuosa o no acuosa estéril. Los ejemplos del solvente acuoso incluyen agua destilada para inyección o salina fisiológica. Un ejemplo del solvente no acuoso es un alcohol, tal como EtOH. Tal composición puede además contener un agente isotonizante, un conservante, un agente humectante, un emulsificador, un dispersante, un estabilizador, o un coadyuvante de disolución. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante la filtración a través de un filtro que mantiene las bacterias, la incorporación de un microbicida, o la irradiación. Además, tal composición se puede producir como una composición sólida estéril, que se disuelve o suspende en agua estéril o como un solvente estéril para su inyección antes del uso.

El agente transmucoso, tal como un agente inhalante o transnasal, se usa en forma sólida, líquida o semisólida, y se puede producir de acuerdo con un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, un excipiente conocido, y, además, un modificador de pH, un conservador, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un espesante, o similares, se pueden agregar de manera adecuada. La administración se puede llevar a cabo mediante la utilización de un dispositivo apropiado para la inhalación o insuflación. Por ejemplo, el agente se puede administrar mediante la utilización de un dispositivo conocido, tal como un dispositivo de administración y dosificación de inhalación, o un atomizador, como un compuesto solo o un polvo de una mezcla formulada, o como una solución o una suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para una única o múltiples administraciones, y se puede usar el polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, el agente se puede usar en una forma de un pulverizador presurizado o similar mediante la utilización de un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado, como un clorofluoroalcano o dióxido de carbono.

En una forma de realización, los compuestos y composiciones como se

describen en la presente se administran por vía oral, intraarticular, intravenosa, intramuscular, transmucosa o por inhalación. En una forma de realización particular, los compuestos y composiciones como se describen en la presente se administran por vía intravenosa.

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I o farmacéuticamente aceptable de este (o composición farmacéutica que lo comprende) se administra por vía oral, intraarticular, intravenosa, intramuscular, transmucosa o por inhalación, tal como por vía intravenosa.

En una forma de realización, el agente antineoplásico o farmacéuticamente aceptable de este (o composición farmacéutica que lo comprende) se administra por vía oral, intraarticular, intravenosa, intramuscular, transmucosa o por inhalación, tal como por vía oral o intravenosa (según determina el agente antineoplásico usado).

En una forma de realización, el compuesto de la Fórmula I, o farmacéuticamente aceptable de este, y el agente antineoplásico, o farmacéuticamente aceptable de este se administran simultánea o secuencialmente, a través de la misma ruta de administración (por ejemplo, por vía intravenosa).

En formas de realización alternativas, el compuesto de la Fórmula I, o farmacéuticamente aceptable de este, y el agente antineoplásico, o farmacéuticamente aceptable de este se administran secuencialmente, a través de diferentes rutas de administración. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I, o farmacéuticamente aceptable de este, se puede administrar por vía intravenosa y el agente antineoplásico, o farmacéuticamente aceptable de este, se puede administrar por vía oral.

Dosis

La persona del oficio de nivel medio podrá determinar dosis adecuadas (es decir, terapéuticamente eficaces) de los compuestos de la Fórmula I y los agentes antineoplásicos como se describen en la presente al utilizar técnicas de rutina y por referencia a literatura relevante acerca de este, tal como autorizaciones de comercialización relevantes y/o formularios de fármacos.

Para evitar dudas, las referencias en la presente a los usos, compuestos para su uso, métodos, combinaciones, composiciones y kits de piezas incluirán referencias a agentes que se usan en la presente que estén en una cantidad terapéuticamente eficaz de este.

Las dosis de ejemplo de los compuestos de la Fórmula I y los agentes antineoplásicos como se describen en la presente son los siguientes

En el caso de administración oral, la dosis diaria del compuesto de la Fórmula I

y/o el agente antineoplásico puede ser de manera adecuada de alrededor de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, y la dosis se administra una sola vez o se divide en dos a cuatro veces en un día (por ejemplo, dos, tres, o cuatro veces al día).

En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria del compuesto de la Fórmula I y/o el agente antineoplásico puede ser de manera adecuada de alrededor de 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal y se administra una sola vez o se divide en varias veces en un día (por ejemplo, dos, tres, o cuatro veces al día).

Además, la dosis diaria de un agente transmucoso es de alrededor de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal y se administra una sola vez o se divide en varias veces en un día (por ejemplo, dos, tres, o cuatro veces al día).

La persona del oficio de nivel medio entenderá que la dosis se decide de manera apropiada según el caso individual, al tener en cuenta los síntomas, edad, sexo, y similares del paciente.

Método de tratamiento

De acuerdo con un quinto aspecto de la invención es un método para tratar cáncer que comprende administrar un compuesto del primer aspecto de la invención, o una farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con el primer aspecto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos.

Para evitar dudas, el método del quinto aspecto de la invención puede tener cualquiera de las características y formas de realización particulares descritas anteriormente para los otros (por ejemplo, el primero al cuarto) aspectos de la invención, inclusive todas las combinaciones de estos.

Uso en la fabricación de un medicamento

Un sexto aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de esta, y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor

de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

Para evitar dudas, el uso del sexto aspecto de la invención puede tener cualquiera de las características y formas de realización particulares descritas anteriormente para los otros (por ejemplo, el primero al quinto) aspectos de la invención, inclusive todas las combinaciones de estos.

Kit de piezas

De acuerdo con el séptimo aspecto de la invención, se proporciona un kit de piezas que comprende:

(A) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con el primer aspecto de la invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

(B) una composición farmacéutica que comprende un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

cuyos componentes (A) y (B) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración junto con el otro,

para su uso en el tratamiento del cáncer.

Como se utiliza en la presente, al referirse a los componentes que se administran junto con los demás, se incluye que tales componentes se administran secuencial, separada o simultáneamente, como parte de una intervención médica dirigida al tratamiento de la enfermedad o trastorno relevante, como se describe en la presente.

En un séptimo aspecto alternativo de la invención, se proporciona un kit de piezas que comprende:

(I) uno de los componentes (A) o (B) como se describe en el séptimo aspecto de la invención, y

(II) instrucciones para usar ese componente junto con el otro de los dos

componentes,

para su uso en el tratamiento del cáncer.

Para evitar dudas, el kit de piezas del séptimo aspecto de la invención puede tener cualquiera de las características y formas de realización particulares descritas anteriormente para los otros (por ejemplo, el primero al sexto) aspectos de la invención, inclusive todas las combinaciones de estos.

Uso para el tratamiento

En un octavo aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una farmacéuticamente aceptable de esta, y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK (por ejemplo, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario), y profármacos de estos, o una farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

Para evitar dudas, el uso del octavo aspecto de la invención puede tener cualquiera de las características y formas de realización particulares descritas anteriormente para los otros (por ejemplo, el primero al séptimo) aspectos de la invención, inclusive todas las combinaciones de estos.

Preparación de los compuestos/composiciones

Las composiciones farmacéuticas, productos combinados y kits como se describen en la presente se pueden preparar de acuerdo con prácticas farmacéuticas aceptadas y/o estándar.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se describe en la presente, cuyo proceso comprende asociar un compuesto de la Fórmula I o una farmacéuticamente aceptable de este y un agente antineoplásico, ambos como se describen en la presente, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En aspectos adicionales de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un producto combinado o un kit de piezas como se definieron anteriormente, cuyo proceso comprende asociar un compuesto de la Fórmula I o una farmacéuticamente aceptable de este y un agente antineoplásico, ambos como se describen en la presente.

Como se utiliza en la presente, las referencias a la asociación significarán que

los dos componentes se vuelven adecuados para la administración junto con las otras.

Por lo tanto, en relación con el proceso para la preparación de un kit de piezas como se definió anteriormente, al "asociar" los dos componentes entre sí, se incluye que los dos componentes del kit de piezas se pueden:

(i) proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente unas de otras) que posteriormente se juntan para usar en conjunto entre ellas en tratamiento conjunto; o

(ii) empaquetar y presentar juntos como componentes separados de un "paquete de combinación" para su uso en conjunto entre ellos en tratamiento conjunto.

Los compuestos como se describen en la presente, inclusive los compuestos de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de estos y los agentes antineoplásicos como se describen en la presente, se pueden preparar de acuerdo con técnicas que son conocidas para las personas del oficio de nivel medio, tal como aquellas que se describen en los ejemplos que se proporcionan a continuación y/o se proporcionan en la literatura publicada relacionada con cada tal compuesto.

Ciertos compuestos como se describen en la presente, tal como agentes antineoplásicos como se describen en la presente, y composiciones farmacéuticas que los comprenden, pueden estar disponibles en el comercio a través de fuentes conocidas para las personas del oficio de nivel medio.

El compuesto de la Fórmula I y una sal de este se pueden producir al aplicar diversos métodos sintéticos conocidos mediante el uso de características que se basan en la estructura básica o el tipo de sustituyente de este. Aquí, según el tipo de grupo funcional, a veces es eficaz, como una técnica de producción, sustituir el grupo funcional con un grupo protector adecuado (un grupo que se puede convertir fácilmente al grupo funcional) en el proceso de una materia prima a un intermediario. Los ejemplos de los grupos protectores incluyen grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 5.ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2014 de P. G. M. Wuts y T. W. Green, y se utiliza un grupo seleccionado adecuadamente de los grupos protectores según las condiciones de reacción. En tal método, una reacción se lleva a cabo con el grupo protector introducido, y luego se retira el grupo protector, según se requiera, por lo cual se puede obtener un compuesto deseado.

Además, se puede producir un profármaco del compuesto de la Fórmula I al introducir un grupo especial en un proceso de una materia prima a un intermediario para el grupo protector anterior, o al continuar con la realización de una reacción mediante el uso del compuesto de la Fórmula I obtenido. Esta reacción se puede llevar a cabo al

aplicar un método conocido por una persona del oficio de nivel medio, tal como una esterificación, amidación o deshidratación común.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo al aplicar una operación química común, tal como una extracción, cristalización fraccional o diversos tipos de cromatografía de fracción.

Se pueden producir diversos tipos de isómeros al seleccionar un compuesto de materia prima adecuado o se pueden separar al utilizar una diferencia en propiedades fisioquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, un isómero óptico se puede obtener mediante un método de resolución óptica general de un racemato (por ejemplo, cristalización fraccional para introducir un racemato a una sal diastereomérica con una base o ácido ópticamente activo, cromatografía mediante la utilización de una columna quiral o similar) y también se puede producir a partir de un compuesto de materia prima ópticamente activo adecuado.

Además, el compuesto de Fórmula (I) o un intermediario de este a veces tiene una quiralidad axial y se obtiene como una mezcla de estereoisómeros axiales, y cada estereoisómero axial se puede aislar mediante separación al utilizar una operación de separación común, por ejemplo, cromatografía en columna de octadecilsililo (ODS) o cromatografía en columna de gel de sílice.

Ventajas de la invención

Los tratamientos como se describen en la presente pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, de acción más prolongada, más potentes, producen menos efectos adversos y/o tienen un mejor perfil de tratamiento que los tratamientos para las mismas condiciones como se conocen en el estado de la técnica.

Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que el compuesto de la Fórmula I tiene una acción inductora de degradación sobre una proteína KRAS mutante G12D y una actividad de inhibición de KRAS mutante G12D, y puede usarse con un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de mTOR, un inhibidor del punto de control inmunitario, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SOS1 y un inhibidor de AURK, y profármacos de estos, para actuar de manera sinérgica en el tratamiento del cáncer, y en particular de un cáncer KRAS positivo mutante G12D.

Ejemplos

El método de producción del compuesto de la Fórmula I se describirá en mayor detalle a continuación en función de los ejemplos. Nótese que la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes ejemplos. Los métodos de

producción de compuestos de materia prima también se muestran en los ejemplos de producción. El método de producción del compuesto de la Fórmula I no se limita solo a los métodos de producción de ejemplos específicos que se describen a continuación, y el compuesto de la Fórmula I también se puede producir por una combinación de los métodos de producción o un método que es obvio para una persona del oficio de nivel medio.

En el caso de que exista una discrepancia entre la nomenclatura y la estructura de los compuestos como se representan de forma gráfica, esta última es la que preside (a menos que se contradiga por cualquier detalle experimental que se pueda otorgar y/o a menos que sea claro por el contexto).

Para una mayor conveniencia, la concentración mol/l se muestra como M. Por ejemplo, 1 M de solución acuosa de hidróxido de sodio significa una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l.

Abreviaturas

En la presente se pueden usar las siguientes abreviaturas:

DMF: N,N-dimetilformamida

DMAc: N,N-dimetilacetamida

THF: tetrahidrofurano

MeCN: acetonitrilo

MeOH: metanol

EtOH: etanol

DOX: 1,4-dioxano

DMSO: dimetilsulfóxido

TEA: trietilamina

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

tBuOK: ter-butóxido de potasio

HATU: 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato

DABCO: 1,4-diazabiciclo [2.2.2]octano

$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$: Aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) y diclorometano

Pd/C: paladio sobre carbón

Ejemplos de producción

Ejemplo de producción 1

Una mezcla de 7-bromo-2,4-dicloro-8-fluoro-6-yodoquinazolina (100 g), DOX

(1.000 ml), y THF (500 ml) se enfrió con un baño de hielo, luego se agregó DIPEA (240 ml) y (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (48 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida hasta que el volumen total de la solución fue de alrededor de 400 ml. Se agregó un solvente mezclado (hexano/acetato de etilo = 4/1, 1.000 ml) a la solución resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró para obtener (1S,4S)-5-(7-bromo-2-cloro-8-fluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (123 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 2

A una mezcla de (1S,4S)-5-(7-bromo-2-cloro-8-fluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (30 g), tetrahidro-2H-piran-4-ol (15,0 ml), DMF (150 ml), THF (100 ml) y DABCO (1,15 g) se agregó carbonato de cesio (50,3 g) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, en una atmósfera de argón. Se agregó alrededor de 1 kg de agua helada a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida durante la noche para obtener (1S,4S)-5-{7-bromo-8-fluoro-6-yodo-2-[oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (32,8 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 3

En flujo de argón, a una mezcla de (1S,4S)-5-{7-bromo-8-fluoro-6-yodo-2-[oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (11,9 g), alcohol bencílico (2,37 g) y THF (40 ml) se agregó tBuOK (2,54 g) con enfriamiento con baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se agregó agua helada y solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro. La solución se concentró a presión reducida, y un solvente mezclado de hexano/acetato de etilo (6/1) se agregó al residuo resultante. La mezcla se agitó durante un rato, y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-7-bromo-6-yodo-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (11,8 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 4

En una atmósfera de argón, una mezcla de (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-7-bromo-6-

yodo-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (5,47 g), MeCN (88 ml), DOX (10 ml), agua (22 ml), ácido ciclopropilborónico (1,27 g), fosfato tripotásico (5,67 g) y $PdCl_2(dppf)\times CH_2Cl_2$ (600 mg) se agitó a 100 °C durante 3 horas. Luego de que se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la solución se concentró a presión reducida. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio a la mezcla resultante, y la mezcla se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y la solución se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (3,8 g) como un sólido similar a la espuma.

Ejemplo de producción 5

Una mezcla de (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-7-bromo-6-ciclopropil-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (3,15 g) 6-fluoro-5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (1,92 g), fosfato tripotásico (4,1 g), diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)fosfina (0,12 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II) metansulfonato (0,2 g), DOX (40 ml), y agua (8 ml) se desgasificó y sustituyó con argón con agitación a temperatura ambiente, y luego, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 horas en una atmósfera de argón. Se agregó agua (alrededor de 150 ml) a la mezcla de reacción, la cual se enfrió hasta temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, hexano/acetato de etilo) y se obtuvieron fracciones que contienen respectivamente (1) mezcla diastereomérica de baja polaridad (pico-1 y pico-2; pico-1 y pico-2 tenían la misma quiralidad axial) y (2) mezcla diastereomérica de alta polaridad (pico-3 y pico-4; pico-3 y pico-4 tenían la misma quiralidad axial). De estas fracciones, las fracciones que contienen la mezcla diastereomérica de baja polaridad (pico-1 y pico-2, la misma quiralidad axial) se recolectaron para obtener (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-methil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (1,42 g) como un sólido similar a la espuma. Además, las fracciones que contienen la mezcla diastereomérica de alta polaridad (pico-3 y pico-4, la misma quiralidad axial) se recolectaron para obtener

(1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-methil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (1,37 g) como un sólido similar a la espuma. La mezcla diastereomérica de baja polaridad se utilizó para la reacción posterior.

Ejemplo de producción 6

A una solución MeOH (200 ml) de (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-methil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (10 g), que era la mezcla diastereomérica de baja polaridad obtenida en el ejemplo de producción 11, se le agregó 10 % de Pd/C (50 % húmedo, 2 g), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-8-hidroxi-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (8,11 g) como un sólido similar a la espuma.

Ejemplo de producción 7

A una mezcla de (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-8-hidroxi-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (7,48 g), DMF (70 ml), y 1-(clorometil)-4-etinilbenceno (1,9 g) se agregó carbonato de cesio (6,2 g) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, la cual se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua helada y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Luego, se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (gel de sílice básico, hexano/acetato de etilo) y el sólido resultante se filtró para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-8-[(4-etinilfenil)metoxi]-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (8,12 g) como un sólido similar a la espuma.

Ejemplo de producción 8

A una mezcla de (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-8-[(4-etinilfenil)metoxi]-7-[6-fluoro-5-

metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (4,24 g), (4R)-1-[(2S)-2-azido-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (2,30 g), ascorbato de sodio (1,45 g), alcohol ter-butílico (35 ml), THF (35 ml) y agua (35 ml) se agregó sulfato de cobre (II) anhidro (389 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se agregó acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-({(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}carbamoílo)pirrolidin-1-ilo]-3-metil-1-oxobutan-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi}-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (5,62 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 12

A una solución 1,2-dicloroetano (60 ml) de (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo]-3-metil-1-oxobutan-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi}-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (3,97 g) se agregó hidróxido de trimetilestaño (IV) (3,35 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. Luego de que se dejó que se enfríe la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico (1M, 60 ml), y se extrajo la mezcla con $CHCl_3$/MeOH (9/1). La capa orgánica se lavó con 1M de ácido clorhídrico y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({4-[(1S,4S)-5-(ter-butoxicarbonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoilo]-4-hidroxi-L-prolina (3,26 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 13

A una mezcla de (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({4-[(1S,4S)-5-(ter-butoxicarbonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-

4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoilo]-4-hidroxi-L-prolina (150 mg), monoclorhidrato de 3-{4-[(1R)-1-amino-2-hidroxietil]fenil}-1,3-oxazolidina-2-ona (60 mg), DIPEA (70 µl), y DMF (3 ml) se agregó HATU (70 mg) con enfriamiento con baño de hielo, y la mezcla se agitó con enfriamiento con baño de hielo durante 1 hora. Se agregó agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo a la mezcla, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-({(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo)fenil]etil}carbamoílo)pirrolidin-1-ilo]-3-metil-1-oxobutan-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi}-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (173 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 14

A una solución de N-[(1R)-1-(4-bromofenil)-2-hidroxietil]carbamato de ter-butilo (5,01 g) en DMAc (80 ml) se agregó 4-metil-1,3-tiazol (2,88 ml) y acetato de potasio (3,11 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se desgasificó y se llenó con argón tres veces. Se agregó acetato de paladio (356 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo y agua, y los materiales insolubles se retiraron mediante filtración con una almohadilla de Celite. Se agregó agua al filtrado, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, hexano/acetato de etilo) para obtener {(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}carbamato de ter-butilo (4,66 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 15

En una atmósfera de argón, a una mezcla de N-[(1R)-1-(4-bromofenil)-2-hidroxietil]carbamato de ter-butilo (4,43 g), 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,67 g), carbonato de potasio (3,87 g), DOX (80 ml) y agua (8 ml) se agregó $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (1,14 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16

horas. Luego de que se dejó que se enfríe la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, hexano/acetato de etilo) para obtener (1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}carbamato de ter-butilo (3,74 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 17

A una solución en CH_2Cl_2 (50 ml) y MeOH (50 ml) de {(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}carbamato de ter-butilo (4,41 g) se agregó cloruro de hidrógeno (solución DOX 4M, 20 ml) por goteo con enfriamiento con baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó dietiléter a la mezcla de reacción, y el sólido resultante se filtró, lavó con dietiléter y secó a presión reducida para obtener n·clorhidrato de (2R)-2-amino-2-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etan-1-ol (2,12 g) como un sólido. El filtrado se concentró y se secó a presión reducida para obtener n·clorhidrato de (2R)-2-amino-2-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etan-1-ol (2,01 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 18

A una solución en CH_2Cl_2 (25 ml) y MeOH (25 ml) de {(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}carbamato de ter-butilo (3,34 g) se agregó cloruro de hidrógeno (solución DOX 4M, 25,6 ml) a -20 hasta -10 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener n·clorhidrato de (2R)-2-amino-2-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]etan-1-ol (3,06 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 20

A una mezcla de n·clorhidrato de (2R)-2-amino-2-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etan-1-ol (2,12 g), (4R)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (1,76 g) y DMF (22 ml) se agregó DIPEA (4,7 ml) con enfriamiento con baño de hielo, y luego se agregó HATU (3,02 g) en porciones con enfriamiento con baño de hielo para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento por baño con hielo y 1 hora a temperatura ambiente. Con enfriamiento con baño de hielo, se agregó agua (120 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo/alcohol isopropílico (9/1). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener (2S,4R)-4-hidroxi-2-({(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}carbamoílo)pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo (3,09 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 21

A una mezcla de n·clorhidrato de (2R)-2-amino-2-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]etan-1-ol (3,43 g), (4R)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (2,81 g) y DMF (40 ml) se agregó DIPEA (7,8 ml) con enfriamiento con baño de hielo, y luego se agregó HATU (4,5 g) en porciones con enfriamiento con baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento por baño con hielo y 1 hora a temperatura ambiente. Con enfriamiento con baño de hielo, se agregó agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y luego se extrajo con acetato de etilo/alcohol isopropílico (9/1). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener (2S,4R)-2-({(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}carbamoílo)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo (5,01 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 23

A una solución en CH_2Cl_2 (18 ml) y MeOH (18 ml) de (2S,4R)-4-hidroxi-2-({(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}carbamoílo)pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo (3,09 g) se agregó cloruro de hidrógeno (solución DOX 4M, 17 ml) con enfriamiento con baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento con baño de hielo, durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se secó a presión reducida para obtener n·clorhidrato de (4R)-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (2,92 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 24

A una solución en CH_2Cl_2 (35 ml) y MeOH (30 ml) de (2S,4R)-2-({(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}carbamoílo)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo (5,01 g) se agregó cloruro de hidrógeno (solución DOX 4M, 28 ml) a -20 hasta -10 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener n·clorhidrato de 4R)-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida (4,71 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 26

A una mezcla de n·clorhidrato de (4R)-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (3,81 g), N-(ter-butoxicarbonil)-L-valina (2,16 g) y DMF (45 ml) se agregó DIPEA (6,2 ml), y luego se agregó HATU (3,61 g) en porciones con enfriamiento con baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento por baño con hielo y durante 1 hora a temperatura ambiente. Con enfriamiento con baño de hielo, se agregó agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y luego se extrajo con acetato de etilo/alcohol isopropílico (9/1). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener N-(ter-butoxicarbonil)-L-valil-(4R)-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (4,43 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 29

A una solución en CH_2Cl_2 (35 ml) y MeOH (35 ml) de N-(ter-butoxicarbonil)-L-valil-(4R)-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (4,43 g) se agregó cloruro de hidrógeno (solución DOX 4M, 20 ml) a -20 hasta -15 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener n·clorhidrato de L-valil-(4R)-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (4,21 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 33

A una mezcla de n·clorhidrato de L-valil-(4R)-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (1,71 mg), TEA (3.2 mg), THF (20 ml), y MeCN (20 ml) se agregó una solución MeCN (5 ml) de hexafluorofosfato de 2-azido-1,3-dimetilimidazolinio (1,06 g) por goteo durante 10 minutos o más con enfriamiento con baño de hielo, y la mezcla se agitó con enfriamiento con baño de hielo durante 5 horas. Se agregó agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener (4R)-1-[(2S)-2-azido-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (1,07 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 37

Una mezcla de N-[(1R)-1-(4-bromofenil)-2-hidroxietil]carbamato de ter-butilo (2,04 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,05 g), acetato de potasio (1,91 g), DOX (40 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (460 mg) se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante la noche. La solución de reacción, que se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener {(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamato de ter-butilo (3,21 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 38

En una atmósfera de argón, a una mezcla de {(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamato de ter-butilo (3,21 g), metiléster del ácido 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico (2,6 g), fosfato tripotásico (3,8 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (730 mg), DOX (30 ml), y agua (6 ml) se agregó acetato de paladio(II) (200 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Luego de que se dejó que se enfríe la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Luego de que la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 5-(4-{(1R)-1-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxietil}fenil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (1,48 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 39

En una atmósfera de nitrógeno, a una solución CH_2Cl_2 (20 ml) de 5-(4-{(1R)-1-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxietil}fenil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (1,01 g) se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1M, 11 ml) por goteo con enfriamiento con baño de hielo, y la mezcla se agitó con enfriamiento con baño de hielo durante 1 hora. Con enfriamiento con baño de hielo, la reacción se inactivó con MeOH, y se agregó 10 % de solución acuosa de tartrato de sodio y potasio (60 ml) y $CHCl_3$, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se dividió en capas, la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$, y la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron

los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml), y se agregó borohidruro de sodio (350 mg) con enfriamiento con baño de hielo. La mezcla se agitó con enfriamiento con baño de hielo durante 1 hora. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener [(1R)-2-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etil]carbamato de ter-butilo (588 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 41

A una mezcla de N-[(1R)-1-(4-bromofenil)-2-hidroxietil]carbamato de ter-butilo (1 g), 2,2-dimetoxipropano (3,3 ml), y acetona (15 ml) se agregó un complejo de eterato dietílico de trifluoruro de boro (26 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. TEA (66 µl) se agregó a la mezcla y esta se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener (4R)-4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de ter-butilo (1,09 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 42

A una solución DOX (1,69 ml) de (4R)-4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de ter-butilo (300 mg) y 1,3-oxazolidin-2-ona (183 mg) se añadió yoduro de cobre(I) (32 mg), (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina racémica (20 µl) y carbonato de potasio (290 mg) a temperatura ambiente. Con irradiación de microondas, la mezcla se agitó durante 2 horas a 140 °C y durante 1 hora a 150 °C. Se agregó acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener (4R)-2,2-dimetil-4-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de ter-butilo (120 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 48

A una mezcla de (1S,4S)-5-{8-(benziloxi)-6-ciclopropil-2-(etilsulfanil)-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butil (350 mg) y CH_2Cl_2 (7 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (alrededor de 30 % de contenido en agua, 100 mg) en enfriamiento con baño de hielo con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas en enfriamiento con

baño de hielo, y se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener sulfóxido. El sulfóxido obtenido se mezcló con (S)-2-metoxipropanol (45 mg) y THF (4 ml). A la mezcla se agregó KOtBu (80 mg) con enfriamiento por baño de hielo de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de argón. Se añadió agua helada y una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y los productos se extrajeron con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron en sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, hexano/acetato de etilo) para obtener (1S,4S)-5-{8-(benciloxi)-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (280 mg) en forma de sólido.

Ejemplo de producción 51

MeOH (3 ml) se añadió a (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-8-[(4-etinilfenil)metoxi]-7-[6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol-4-il]-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (211 mg), y se añadió monohidrato de ácido sulfónico 4-metilbenceno-1 (48 mg) a temperatura ambiente con agitación. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de argón. Se agregó hielo y una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, hexano/acetato de etilo) para obtener (1S,4S)-5-{-6-ciclopropil-8-[4-etinilfenil)metoxi]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il]-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (un solo estereoisómero axial, 87 mg) que era un diastereómero de baja polaridad como sólido, y (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-8-[(4-etilfenil)metoxi]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (un solo estereoisómero axial, 59 mg) que era un diastereómero de alta

polaridad como un sólido. El diastereómero de baja polaridad se utilizó para la reacción posterior.

Ejemplo de producción 52

A una solución de (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-8-[(4-etinilfenil)metoxi]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (80 mg) en t-BuOH (0,7 ml), THF (0,7 ml), agua (0,7 ml) se añadió (4R)-1-[(2S)-2-azido-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida (53 mg), ascorbato de sodio (33 mg) y CuI (12 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió una solución de sal disódica EDTA en agua. La mezcla se extrajo tres veces con CH_2Cl_2, y la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, $CHCl_3$/MeOH) para obtener (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-({(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi}-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (102 mg) en forma de sólido.

Ejemplo de producción 57

A una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-1H-indazol (235 g), TEA (183 ml) y CH_2Cl_2 (1880 ml) se agregó 1,1',1"-(clorometanetril)tribenzeno (335 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (1,5 l) y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (400 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó éter de petróleo (550 ml) al residuo resultante para su trituración (0 °C, 2 horas), y luego se obtuvo 4-bromo-6-fluoro-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (508,98 g) como un sólido al recolectarlo por filtración y secarlo a presión reducida.

Ejemplo de producción 58

A una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (100 g) y 2-metiltetrahidrofuran (1000 ml) se añadió diisopropilamida de litio (solución 2 M THF, 214,28 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2,5 horas. Se agregó yoduro de metilo (26,68 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a 25 °C

durante 2,5 horas. Se agregó agua (2000 ml) para inactivar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml) dos veces. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro. Luego, se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó acetato de etilo (50 ml)/éter de petróleo (50 ml) al residuo resultante para su trituración, y luego se obtuvo 4-bromo-6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (81 g) como un sólido mediante filtración y secado a presión reducida.

Ejemplo de producción 59

A una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-5-metil-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (100 g), 4,4,4',4',5,5,5',5”-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (61,42 g), trifenilfosfina (10,57 g), acetato de potasio (59,34 g) y DOX (1000 ml) se agregó acetato de paladio (4,52 g) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Una vez que la mezcla de reacción se desgasificó y se llenó con gas de nitrógeno tres veces, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó agua (1500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (900 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se eliminaron los materiales insolubles por filtración. Se agregó carbono activado (50 g) a la solución resultante y esta se agitó a 20 °C durante 1 hora y se filtró mientras se lavaba con acetato de etilo (50 ml) tres veces. El filtrado se concentró. Se agregó metanol (200 ml) al residuo resultante para su trituración, y el sólido resultante se filtró y secó a presión reducida para obtener 6-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifenilmetil)-2H-indazol (110 g) como un sólido.

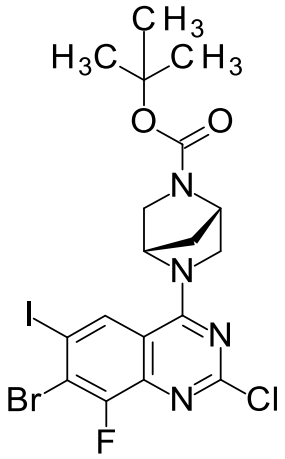
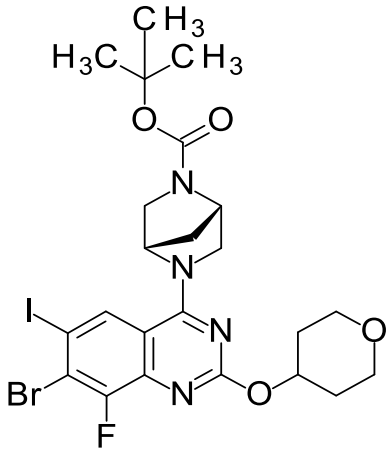
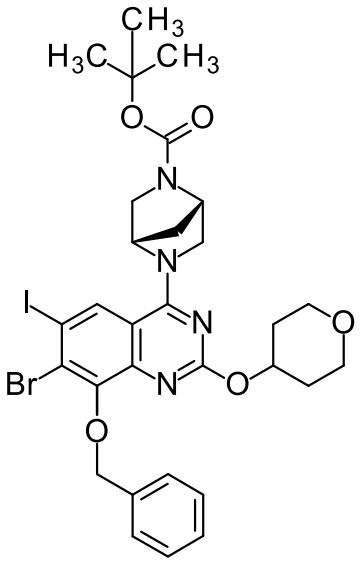
Ejemplo de producción 60

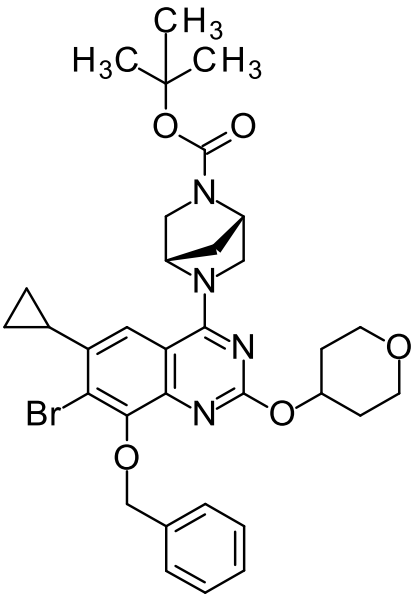
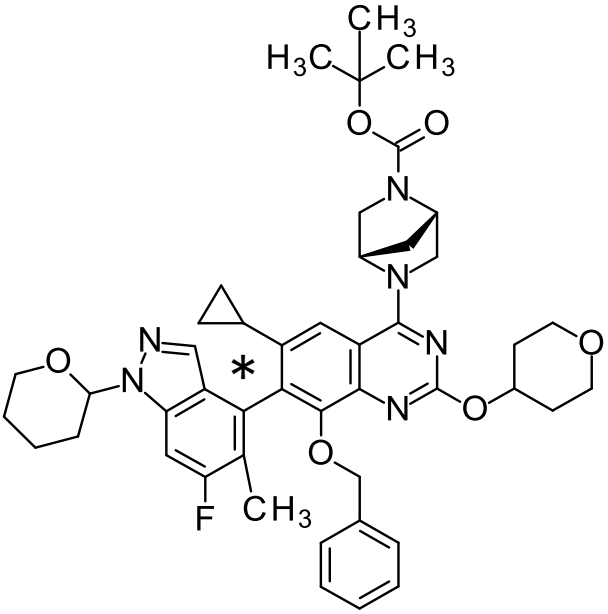
En una atmósfera de argón, se agregó bis(tri-ter-butilfosfina)paladio(0) (18 mg) a una mezcla de ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilico (178 mg), cloruro de tetra-n-butilamonio (195 mg), (4R)-4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de ter-butilo (250 mg), carbonato de cesio (344 mg) y DMF (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 170 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo, y los materiales insolubles se eliminaron por filtración con una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener (4R)-2,2-dimetil-4-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de ter-butilo (215 mg) como un sólido.

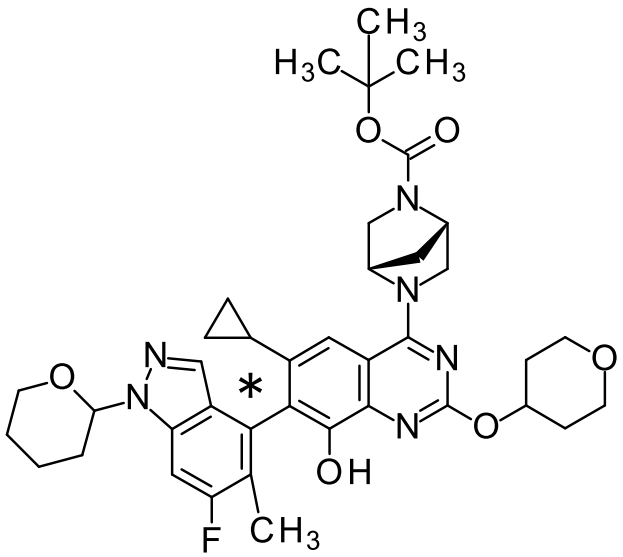
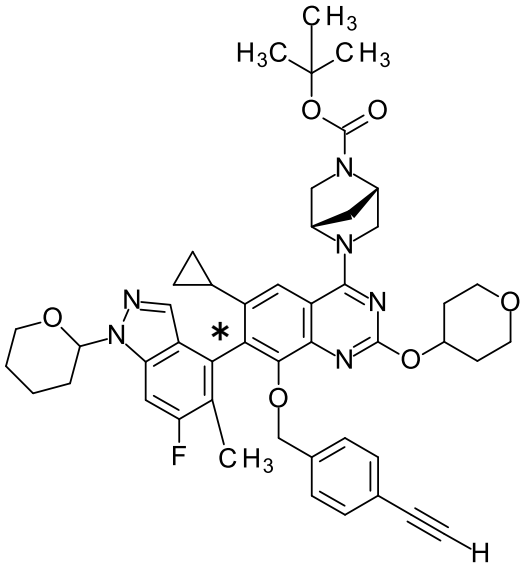
En las siguientes tablas, "PEx" representa "ejemplo de producción" y "PSyn" indica cuál otro ejemplo de producción también se preparó mediante la utilización del mismo método que "PEx" en la misma fila de la tabla (es decir, el "PEx" se preparó mediante la utilización del mismo método que el que se utilizó para preparar el número de ejemplo de producción que se indica en la columna ("PSyn").

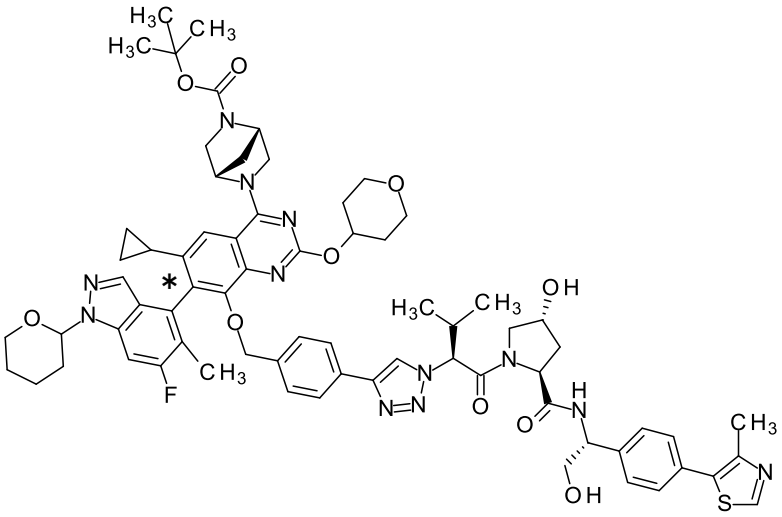
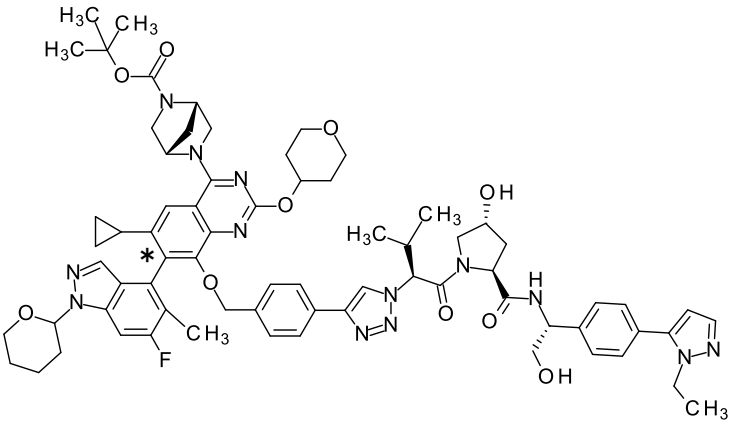
Estructura: fórmula estructural química (un compuesto con "*" en la fórmula estructural química representa que el compuesto es un único estereoisómero axial). n HCl: n clorhidrato ("n HCl" indica que el compuesto es de monohidrocloruro a trihidrocloruro), Datos: datos fisicoquímicos, ESI+: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización ESI, [M+H]+ a menos que se especifique lo contrario), ESI-: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización ESI, [M-H]-salvo que se especifique lo contrario), RMN: valor δ (ppm) del pico en ^{1}H-RMN (500 MHz) en DMSO-d_6, RMN (100 °C): valor δ (ppm) del pico en ^{1}H-RMN (500 MHz) en DMSO-d_6 a 100 °C, s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), dd: doble doblete (espectro), t: triplete (espectro), q: cuarteto (espectro), m: multiplete (espectro), br: amplio (espectro) (ejemplo: br s).

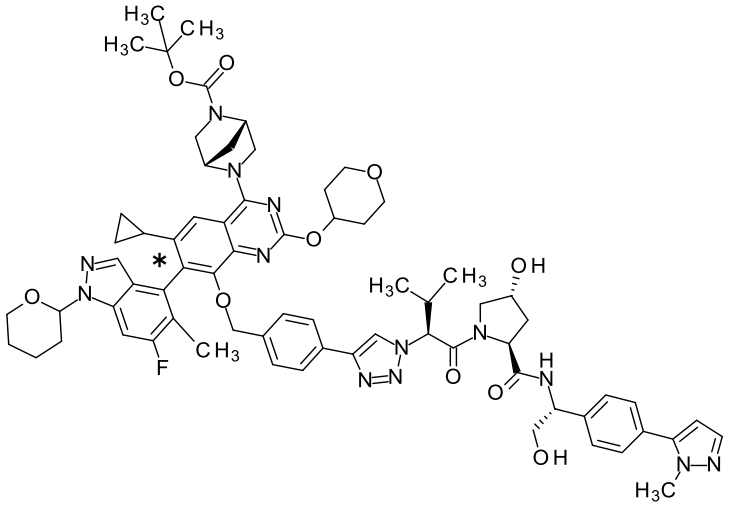
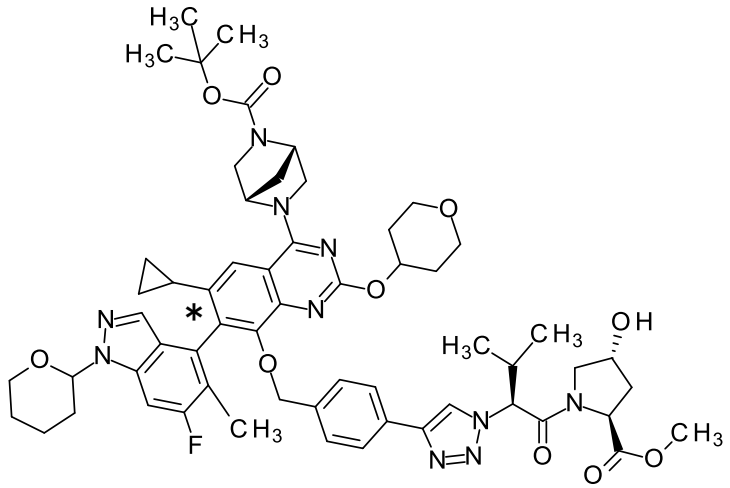
Tabla 1

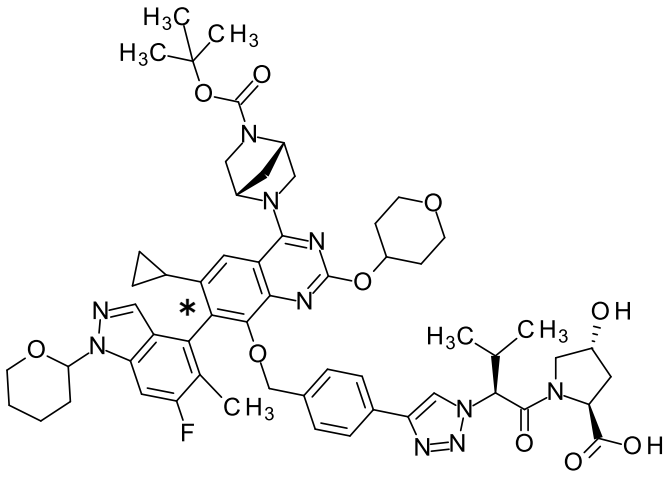
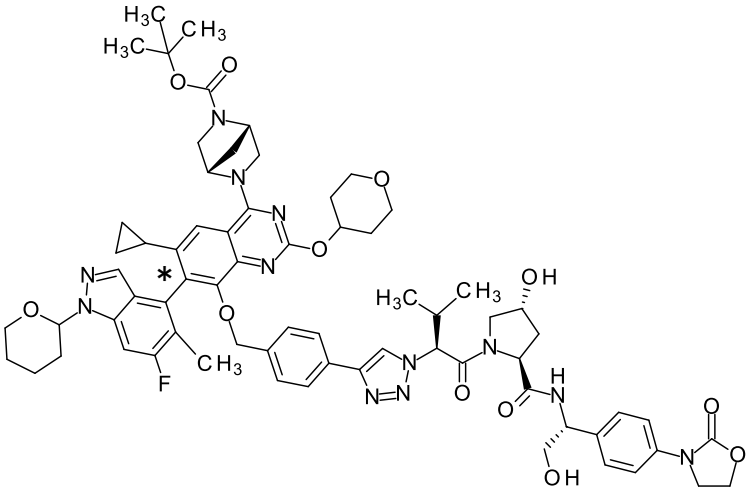
PEx	PSyn	Estructura	Datos
1	1		ESI+: 583,1, 585,1
2	2		ESI+: 651,0
3	3		ESI+: 739,2

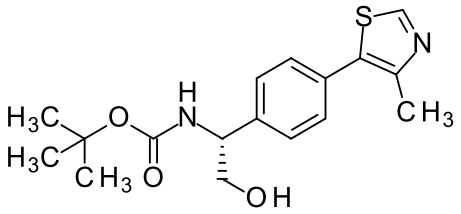
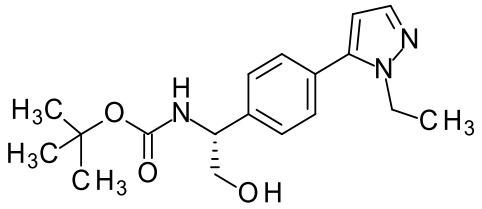
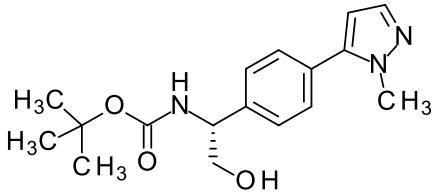
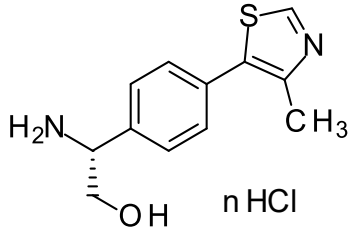
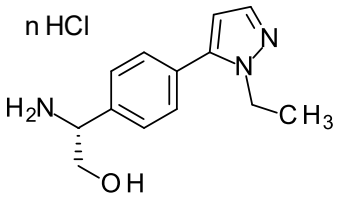
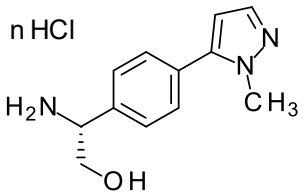
PEx	PSyn	Estructura	Datos
4	4		ESI+: 653,4
5	5		ESI+: 805,6

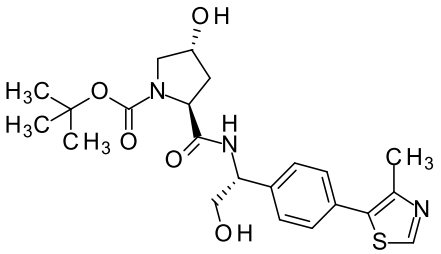
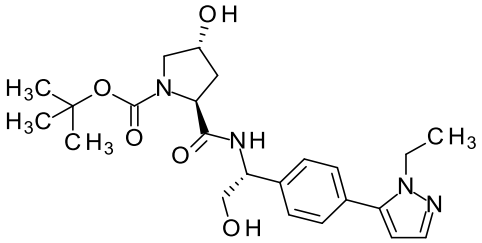
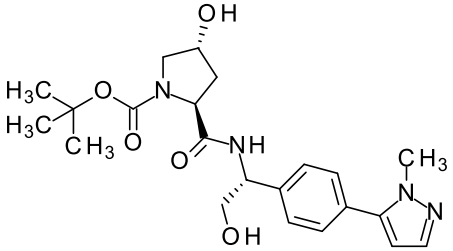
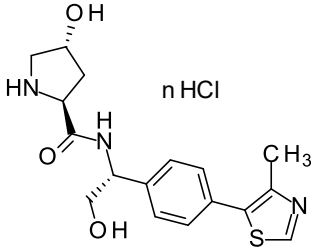
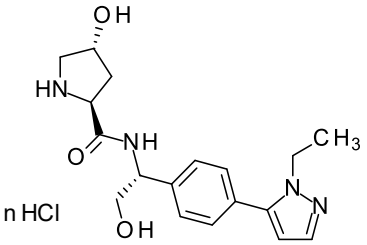
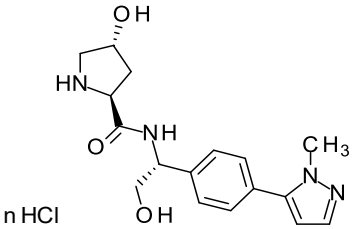
PEx	PSyn	Estructura	Datos
6	6		ESI+: 715,4
7	7		ESI+: 829,5

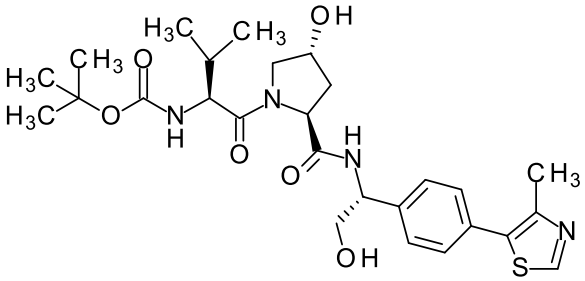
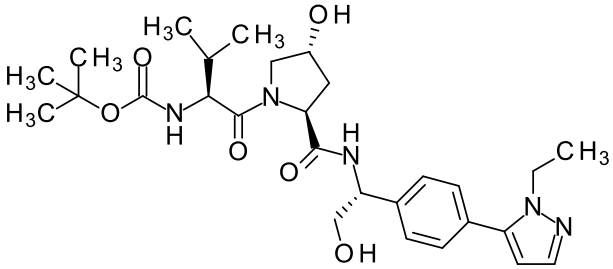
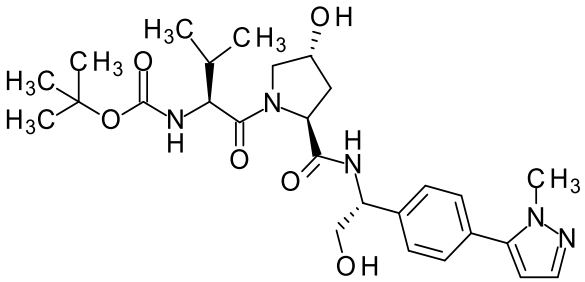
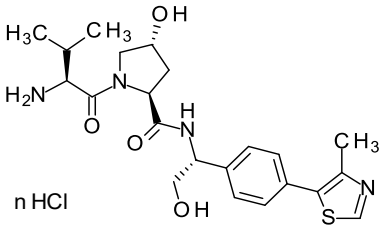
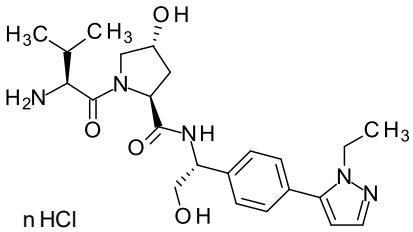
PEx	PSyn	Estructura	Datos
8	8		ESI+: 1301,3
9	8		ESI+: 1298,4

PEx	PSyn	Estructura	Datos
10	8		ESI+: 1284,4
11	8		ESI+: 1099,4

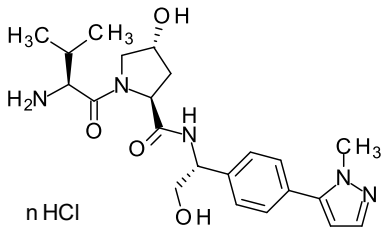
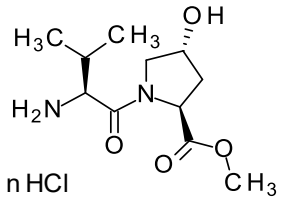
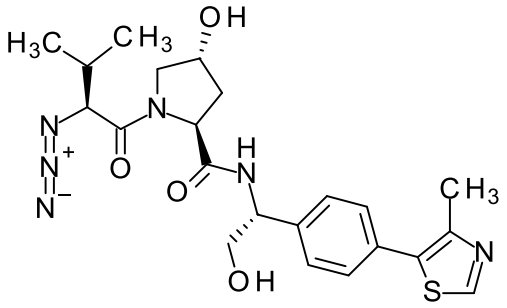
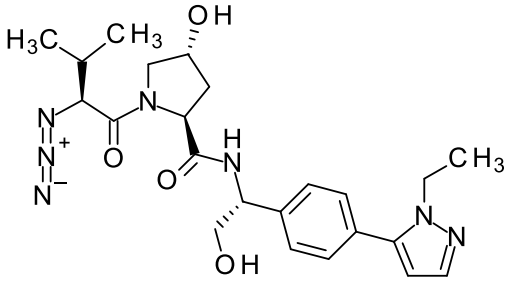
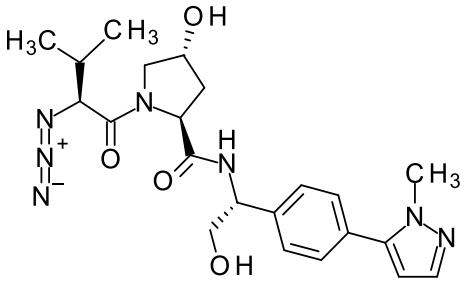
PEx	PSyn	Estructura	Datos
12	12		ESI-: 1.083,6
13	13		ESI+: 1289,9

PEx	PSyn	Estructura	Datos
14	14		ESI+: 335,2
15	15		ESI+: 332,2
16	15		ESI+: 318,2
17	17		ESI+: 235,2
18	18		ESI+: 232,2
19	18		ESI+: 218,1

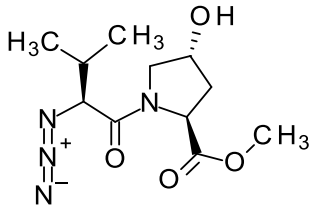
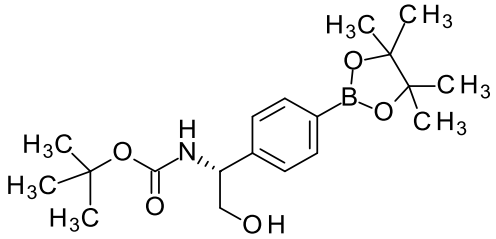
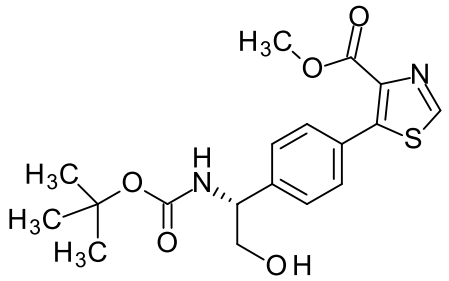
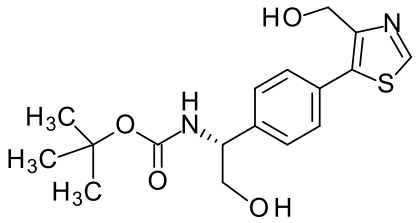
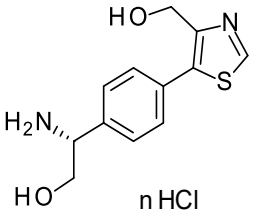
PEx	PSyn	Estructura	Datos
20	20		ESI+: 448,3
21	21		ESI+: 445,3
22	21		ESI+: 431,3
23	23		ESI+: 348,2
24	24		ESI+: 345,2
25	24		ESI+: 331,2

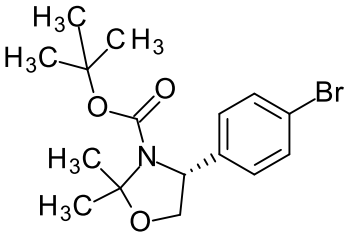
PEx	PSyn	Estructura	Datos
26	26		ESI+: 547,4
27	26		ESI+: 544,3
28	26		ESI+: 530,4
29	29		ESI+: 447,3
30	29		ESI+: 444,3

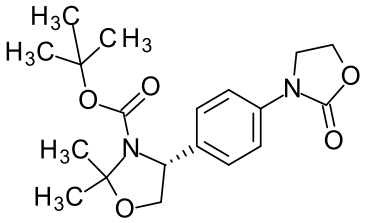
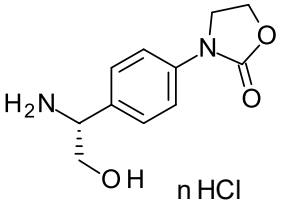
PEx	PSyn	Estructura	Datos

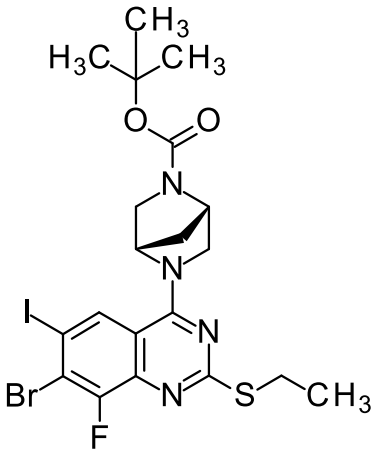
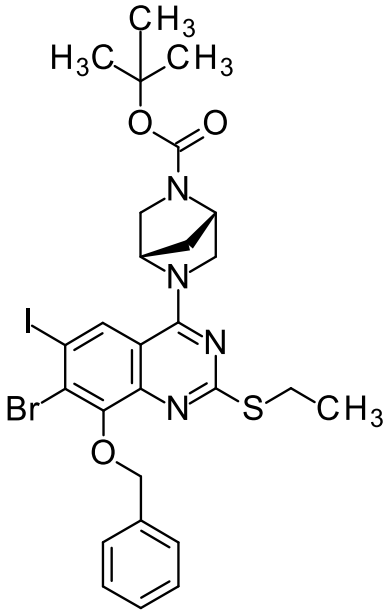
31	29		ESI+: 430,3
32	29		ESI+: 245,2
33	33		ESI+: 473,3
34	33		ESI+: 470,3
35	33		ESI+: 456,3

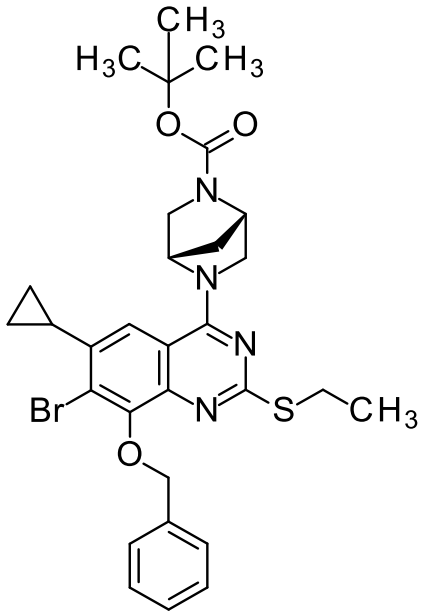
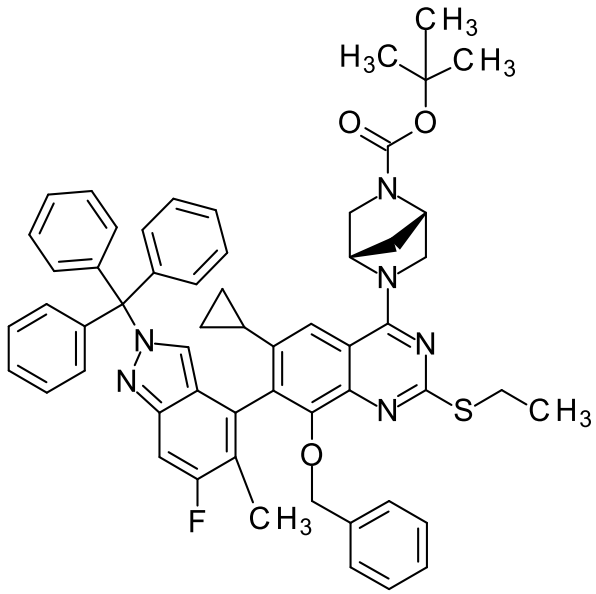
PEx	PSyn	Estructura	Datos

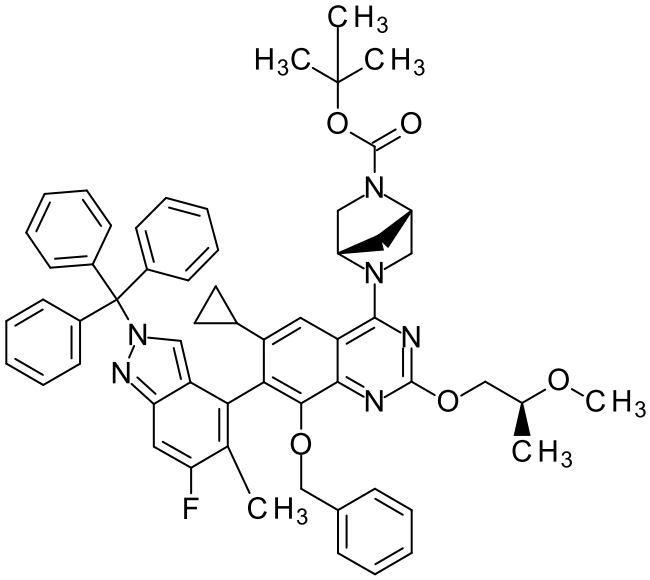
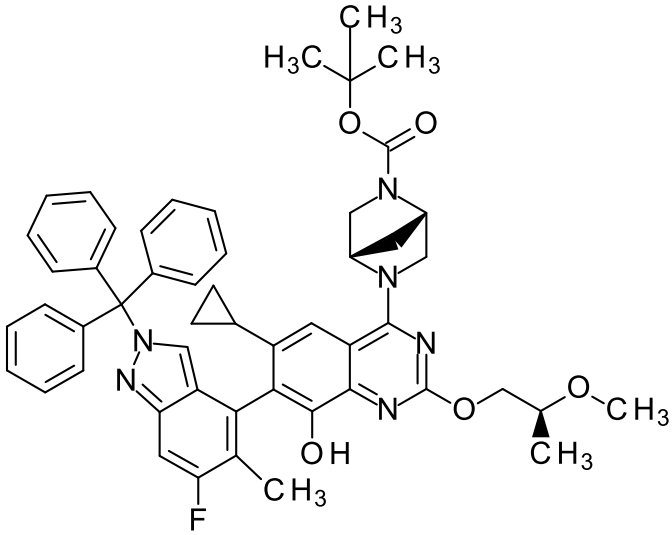
36	33		ESI+: 271,2
37	37		ESI+: 386,3 [M+Na]+
38	38		ESI+: 379,3
39	39		ESI+: 351,2
40	17		ESI+: 251,1

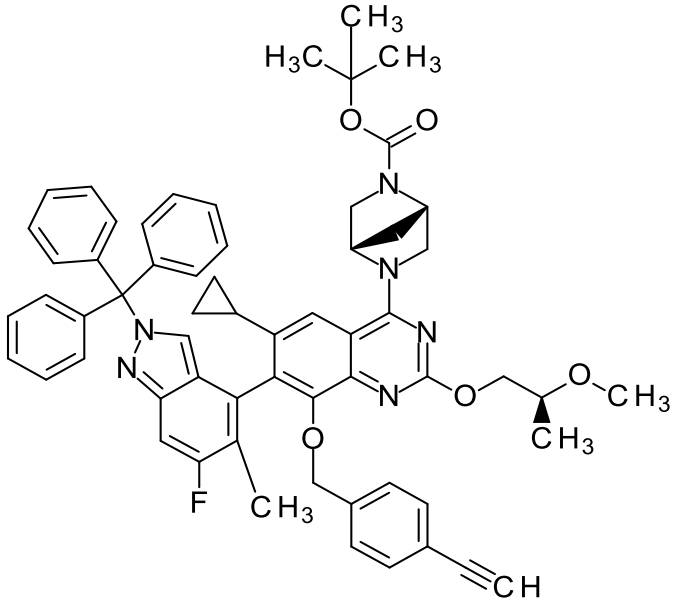
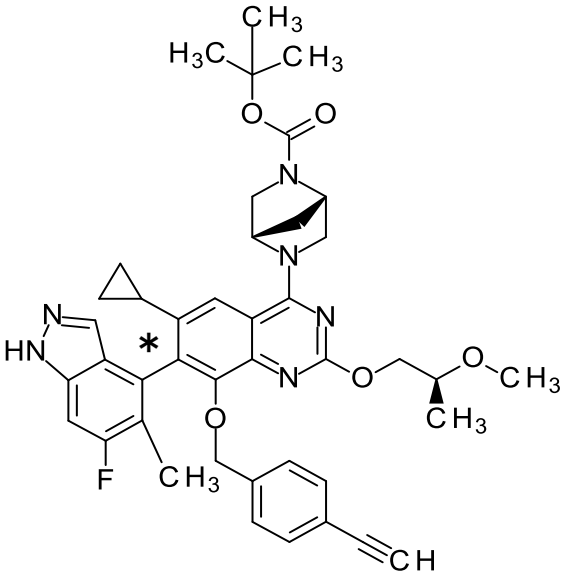
PEx	PSyn	Estructura	Datos
41	41		ESI+: 378,2 [M+Na]+

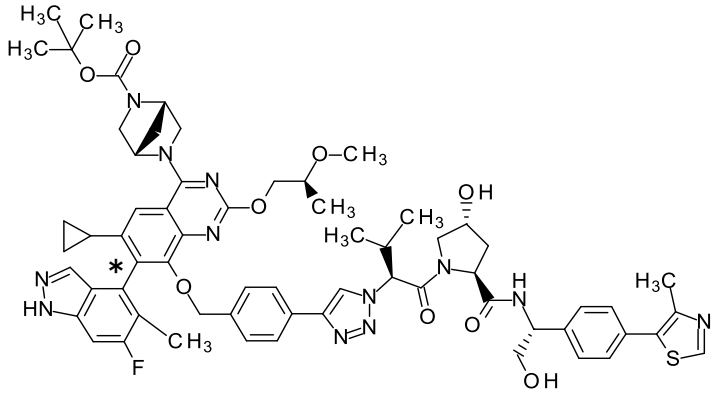
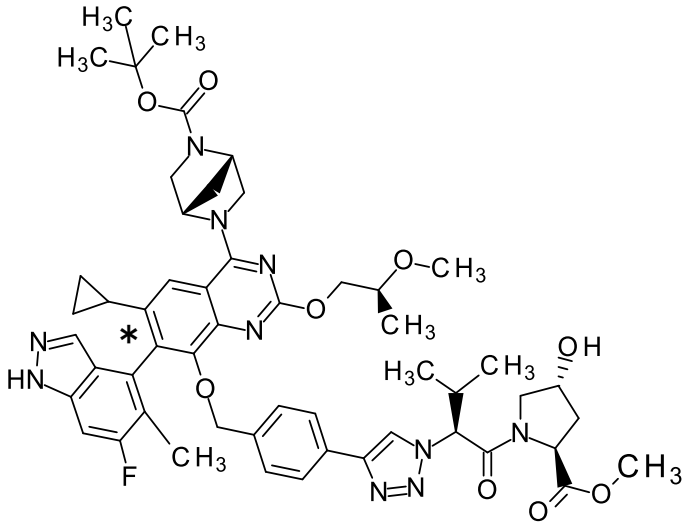
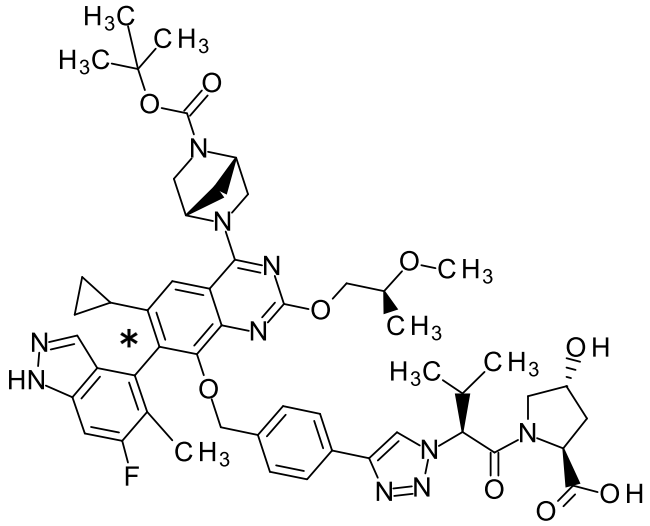
42	42		ESI+: 385,2 [M+Na]+
43	17		ESI+: 245,1 [M+Na]+

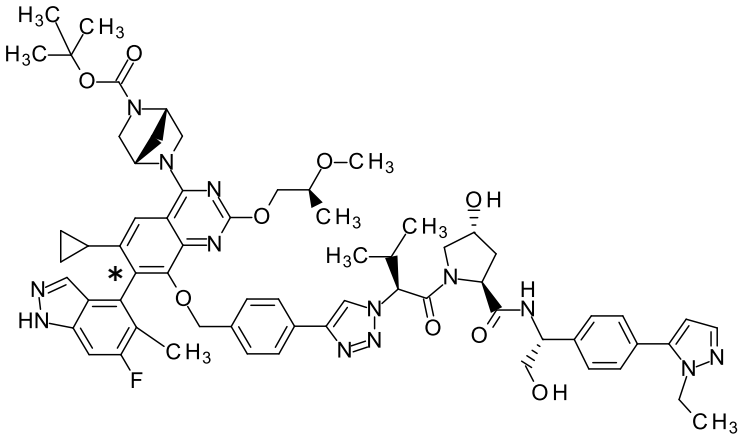
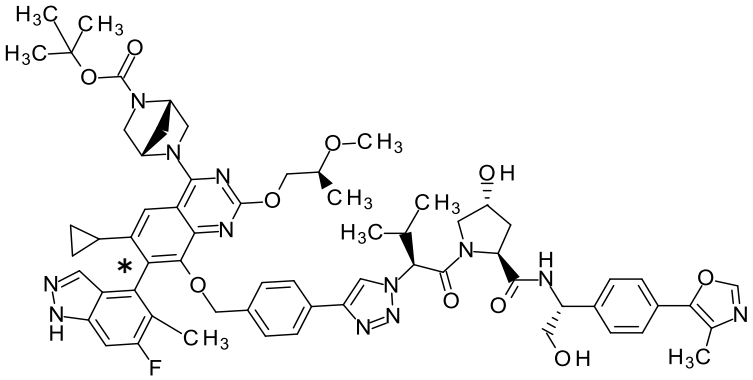
PEx	PSyn	Estructura	Datos
44	2		ESI+: 610,9
45	3		ESI+: 698,9

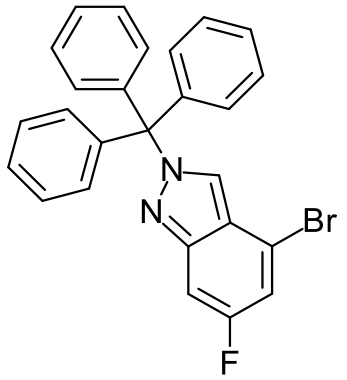
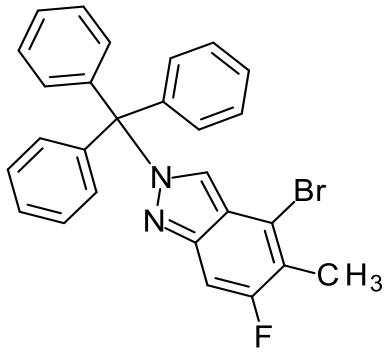
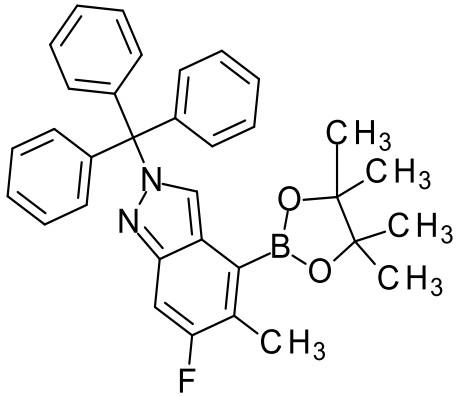
PEx	PSyn	Estructura	Datos
46	4		ESI+: 613,3
47	5		ESI+: 923,3

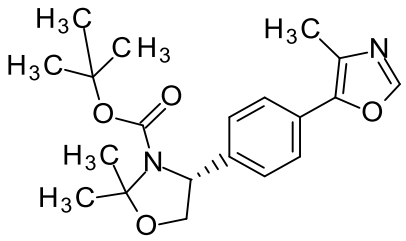
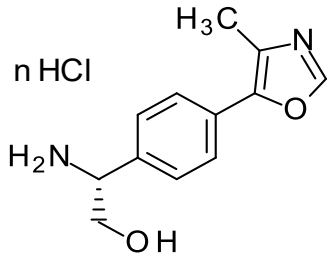
PEx	PSyn	Estructura	Datos
48	48		ESI+: 951,8
49	6		ESI+: 861,7

PEx	PSyn	Estructura	Datos
50	7		ESI+: 975,7
51	51		ESI+: 733,4

PEx	PSyn	Estructura	Datos
52	52		ESI+: 1205,4
53	52		ESI+: 1003,7
54	12		ESI+: 989,5

PEx	PSyn	Estructura	Datos
55	13		ESI+: 1203,5
56	13		ESI+: 1189,8

PEx	PSyn	Estructura	Datos
57	57		RMN 7,08-7,15 (6H, m), 7,36-7,44 (10H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,89 (1H, d)
58	58		RMN 2,34 (3H, d), 7,07-7,13 (6H, m), 7,36-7,43 (9H, m), 7,51 (1H, d), 7,79 (1H, d)
59	59		RMN 1,21 (12H, s), 2,44 (3H, d), 7,04-7,11 (6H, m), 7,34-7,44 (9H, m), 7,49 (1H, d), 8,09 (1H, d)

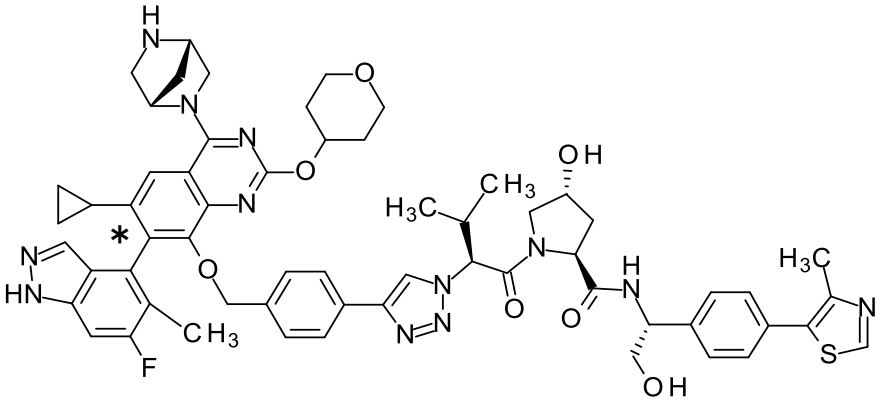
PEx	PSyn	Estructura	Datos
60	60		ESI+: 359,2
61	17		ESI+: 219,1

Ejemplos

Los siguientes son ejemplos de los compuestos de la Fórmula (I) y la caracterización de estos.

En los siguientes ejemplos, el asterisco indica que el compuesto es un único estereoisómero axial.

Ejemplo 1: (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida



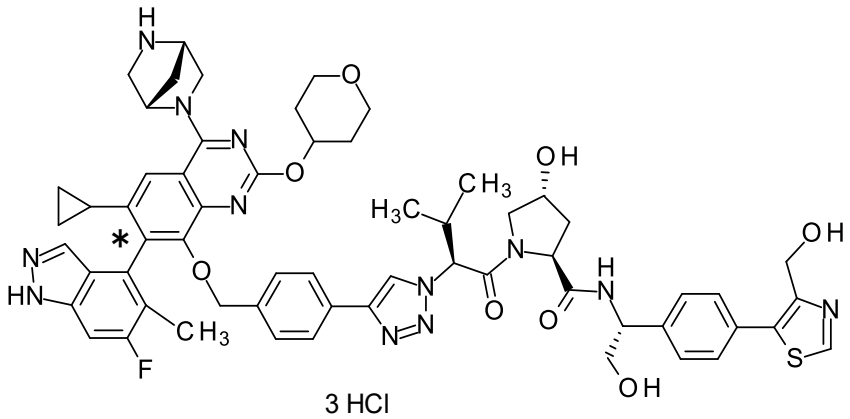
A una mezcla de (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-({(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-

il)fenil]metoxi}-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (5,61 g) y CH_2Cl_2 (60 ml) se agregó ácido trifluoroacético (27 ml) con enfriamiento por baño de hielo, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$/MeOH (5/1), y luego, la capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/0,1 % solución de ácido fórmico acuoso). Se agregó solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a las fracciones que contenían el compuesto diana y la mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$/MeOH (5/1). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, $CHCl_3$/MeOH) para obtener un producto. Se agregó acetato de isopropilo (70 ml) al producto obtenido, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó hexano (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de isopropilo/hexano (1/1) y se secó a presión reducida a 40 °C durante la noche para obtener el compuesto del título (3,01 g) como un sólido.

ESI+: 1.117,3;

RMN (100 °C): 0,48-0,68 (4H, m), 0,77 (3H, br d), 1,07 (3H, br d), 1,35-1,43 (1H, m), 1,66-1,77 (3H, m), 1,87 (1H, br d), 1,89-1,97 (1H, m), 1,98-2,10 (3H, m), 2,01 (3H, d), 2,10-2,21 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,50-2,59 (1H, m), 3,06 (1H, dd), 3,13 (1H, d), 3,35-3,45 (2H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,80-3,90 (3H, m), 4,16 (1H, dd), 4,35 (1H, br s), 4,41-4,48 (1H, m), 4,48-4,56 (1H, m), 4,78-4,84 (2H, m), 4,84-4,95 (1H, m), 5,13 (1H, br s), 5,17-5,24 (1H, m), 5,24-5,31 (2H, m), 6,82 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,38-7,44 (4H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 7,61 (2H, br d), 8,00 (1H, br d), 8,43 (1H, br s), 8,88 (1H, s), 12,75 (1H, br s).

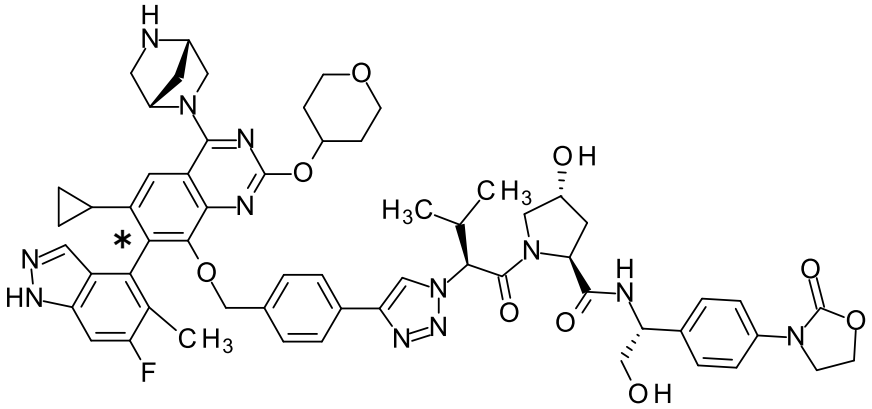
Ejemplo 2: (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etil]-L-prolinamida triclorhidrato



En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({4-[(1S,4S)-5-(ter-butoxicarbonil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoilo]-4-hidroxi-L-prolina (65 mg), diclorhidrato de (2R)-2-amino-2-{4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}etan-1-ol (25 mg), y DMF (1 ml) se añadieron secuencialmente DIPEA (50 µl) y HATU (35 mg) con enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener un producto amida (59 mg). A continuación, el compuesto obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4M DOX, 0,5 ml) con enfriamiento con baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. Se agregó dietiléter al residuo resultante, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con dietiléter y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (43 mg) como un sólido.

ESI+: 1.133,3.

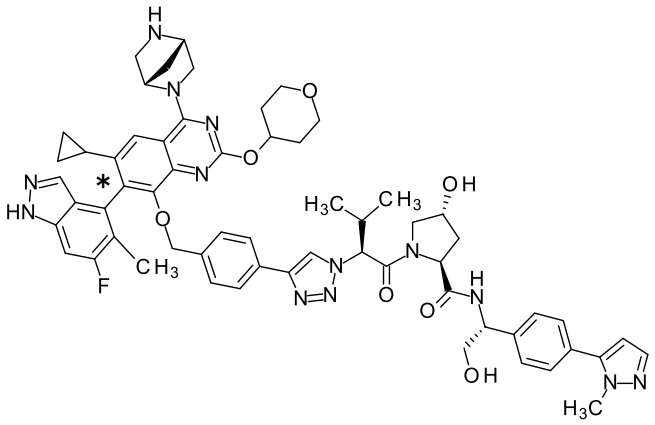
<u>Ejemplo 3:</u> (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etil}-L-prolinamida



A una mezcla de (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-({(1R)-2-hidroxi-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi}-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (170 mg), CH_2Cl_2 (2 ml), y MeOH (2 ml) se agregó cloruro de hidrógeno (solución DOX 4M, 0,988 ml) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió $CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se agitó por un rato. A continuación, la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$/MeOH (5/1) y la capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, $CHCl_3$/MeOH) y luego se purificó mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/0,1 % solución de ácido fórmico acuoso). Las fracciones que contenían el compuesto diana se combinaron, se basificaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se extrajeron dos veces con $CHCl_3$/MeOH (5/1). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con dietiléter y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (74 mg) como un sólido.

ESI+: 1105,7.

Ejemplo 4: (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida

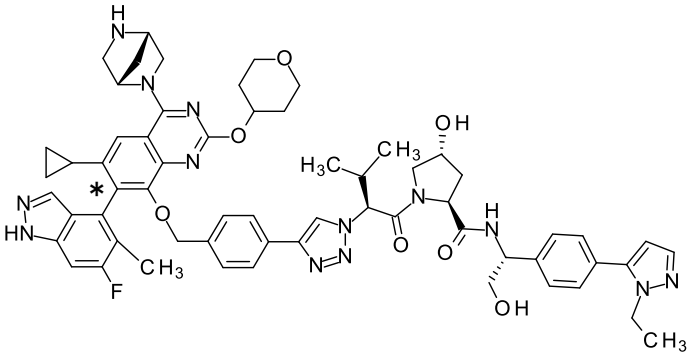


Este compuesto se preparó mediante la utilización de un método análogo al método proporcionado para el Ejemplo 5 a continuación.

ESI+: 1100,4;

RMN (100 °C): 0,48-0,68 (4H, m), 0,77 (3H, br d), 1,03-1,10 (3H, m), 1,35-1,44 (1H, m), 1,66-1,77 (3H, m), 1,87 (1H, br d), 1,89-1,97 (1H, m), 1,98-2,10 (3H, m), 2,01 (3H, d), 2,11-2,24 (1H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 3,06 (1H, dd), 3,14 (1H, d), 3,36-3,44 (2H, m), 3,56-3,64 (1H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,77 (1H, br s), 3,80-3,92 (6H, m), 4,16 (1H, dd), 4,36 (1H, br s), 4,41-4,48 (1H, m), 4,49-4,57 (1H, m), 4,73-4,84 (2H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 5,13 (1H, br s), 5,17-5,24 (1H, m), 5,24-5,32 (2H, m), 6,31 (1H, d), 6,82 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,38-7,45 (5H, m), 7,45 (1H, d), 7,47 (1H, br s), 7,61 (2H, br d), 8,01 (1H, br d), 8,43 (1H, s), 12,75 (1H, br s).

Ejemplo 5: (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida



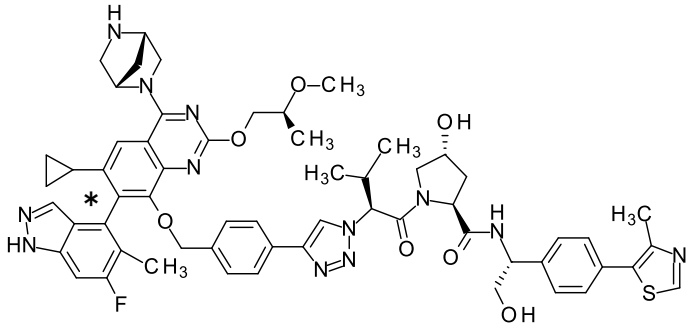
A una solución de (1S,4S)-5-(6-ciclopropil-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-2-({(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}carbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi}-7-[6-fluoro-5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-

indazol-4-il]-2-[(oxan-4-il)oxi]quinazolin-4-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (5,72 g) en CH_2Cl_2 (55 ml) se agregó ácido trifluoroacético (27 ml) por goteo con enfriamiento con baño de hielo durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y $CHCl_3$/MeOH (9/1). La mezcla se extrajo tres veces con CHCl3/MeOH (9/1), y luego, la capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/0,1 % solución de ácido fórmico acuoso). Se agregó solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a las fracciones que contenían el compuesto diana y la mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$/MeOH (9/1). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básico, $CHCl_3$/MeOH) para obtener un producto. Se añadió EtOH al producto obtenido y la mezcla se concentró a presión reducida. Se agregó dietiléter al residuo y el precipitado resultante se filtró, se lavó con dietiléter y se secó a presión reducida a (2,98 g) como un sólido.

ESI+:1.114,5;

RMN (100 °C): 0,48-0,68 (4H, m), 0,77 (3H, br d), 1,03-1,10 (3H, m), 1,30 (3H, t), 1,35-1,43 (1H, m), 1,66-1,77 (3H, m), 1,87 (1H, br d), 1,89-1,97 (1H, m), 1,98-2,10 (3H, m), 2,01 (3H, d), 2,11-2,20 (1H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 3,06 (1H, dd), 3,13 (1H, d), 3,35-3,45 (2H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,80-3,93 (3H, m), 4,11 (2H, q), 4,16 (1H, dd), 4,35 (1H, br s), 4,41-4,48 (1H, m), 4,49-4,57 (1H, m), 4,78-4,84 (2H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 5,12 (1H, br s), 5,17-5,24 (1H, m), 5,24-5,32 (2H, m), 6,27 (1H, d), 6,82 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,35-7,40 (2H, m), 7,40-7,48 (5H, m), 7,61 (2H, br d), 8,01 (1H, br d), 8,43 (1H, s), 12,75 (1H, br s).

Ejemplo 6: (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida

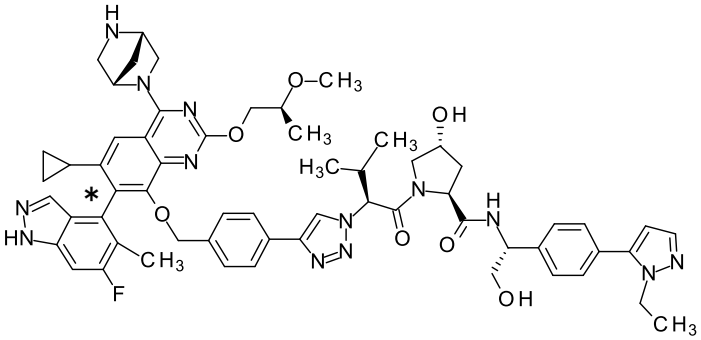


A una mezcla de (1S,4S)-5-{6-ciclopropil-7-[6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-({(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]metoxi}-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-4-il}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (98 g) y CH_2Cl_2 (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) con enfriamiento por baño de hielo de metanol y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se añadió hielo, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y $CHCl_3$/MeOH (10/1) al residuo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se extrajo con CHCl3/MeOH (10/1), y luego, la capa orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio anhidro. La solución se concentró a presión reducida y el producto resultante se disolvió en MeOH y se concentró, se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (73 mg) como un sólido.

ESI+: 1.105,7;

RMN (100 °C): 0,48-0,68 (4H, m), 0,77 (3H, br d), 1,04-1,10 (3H, m), 1,14 (3H, d), 1,35-1,43 (1H, m), 1,74 (1H, br d), 1,87 (1H, br d), 1,89-1,97 (1H, m), 2,00 (3H, d), 2,01-2,10 (1H, m), 2,10-2,32 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,45-2,60 (1H, m), 3,06 (1H, dd), 3,14 (1H, d), 3,30 (3H, s), 3,60 (1H, br d), 3,65-3,78 (5H, m), 3,84 (1H, dd), 4,16 (1H, dd), 4,28 (1H, dd), 4,32-4,38 (2H, m), 4,45 (1H, br t), 4,52 (1H, br t), 4,78-4,85 (2H, m), 4,86-4,94 (1H, m), 5,14 (1H, br s), 5,28 (2H, d), 6,83 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,37-7,43 (4H, m), 7,45 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,59 (2H, br d), 8,00 (1H, br d), 8,42 (1H, s), 8,88 (1H, s), 12,75 (1H, br s).

<u>Ejemplo 7:</u> (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-N-{(1R)-1-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-hidroxietil}-4-hidroxi-L-prolinamida

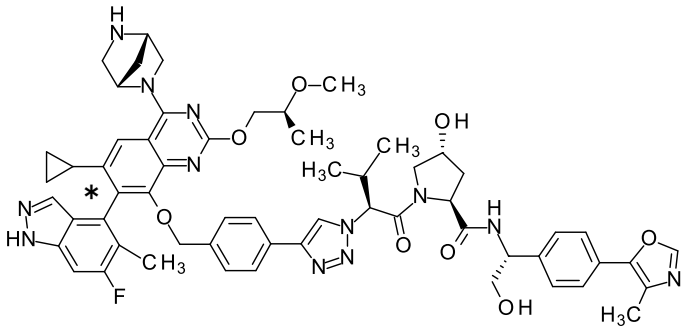


Este compuesto se preparó mediante la utilización de un método análogo al método proporcionado para el Ejemplo 6 anterior.

ESI+: 1.102,8;

RMN (100 °C): 0,48-0,68 (4H, m), 0,77 (3H, br d), 1,07 (3H, d), 1,14 (3H, d), 1,30 (3H, t), 1,35-1,43 (1H, m), 1,75 (1H, br d), 1,85-1,98 (2H, m), 2,00 (3H, d), 2,01-2,10 (1H, m), 2,42-2,51 (1H, m), 2,51-2,60 (1H, m), 3,07 (1H, dd), 3,16 (1H, d), 3,30 (3H, s), 3,60 (1H, br d), 3,65-3,78 (4H, m), 3,80 (1H, br s), 3,84 (1H, br dd), 4,07-4,15 (2H, m), 4,17 (1H, dd), 4,28 (1H, dd), 4,32-4,39 (2H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 4,52 (1H, br t), 4,73-4,85 (2H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 5,14 (1H, br s), 5,28 (2H, br d), 6,27 (1H, d), 6,83 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,35-7,40 (2H, m), 7,40-7,49 (5H, m), 7,59 (2H, br d), 8,01 (1H, br d), 8,42 (1H, s), 12,75 (1H, br s).

Ejemplo 8: (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-7-(6-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2S)-2-metoxipropoxi]quinazolin-8-il}oxi)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-metilbutanoil]-4-hidroxi-N-{(1R)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]etil}-L-prolinamida



Este compuesto se preparó mediante la utilización de un método análogo al método proporcionado para el Ejemplo 6 anterior.

ESI+: 1.089,9.

Ejemplos biológicos

Ejemplo A1: Tratamiento conjunto *in vivo* con agentes diana moleculares en

ratones con xenoinjertos derivados de la línea celular KP-4 de cáncer de páncreas humano con mutación KRAS G12D positiva

Las células KP-4 (Recolección japonesa del banco celular de recursos biológicos de investigación, Cat# JCRB0182) se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con un 10 % de suero bovino fetal a 37 °C en una atmosfera de 5 % de CO_2 en aire. Se inocularon ratones desnudos hembra de 6-8 semanas de edad (ratones desnudos BALB/c, de Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd) por vía subcutánea con células KP-4 (1×10^7) en 0,2 ml de DPBS [con un 50 % de BD Matrigel (Corning Incorporated)] para el desarrollo tumoral. Los animales se aleatorizaron y el tratamiento se inició en el día 8 después de la inoculación del tumor, cuando el tamaño promedio del tumor alcanzó aproximadamente 200 mm^3. Los animales se asignaron a los grupos utilizando un programa informático de aleatorización basado en Excel que realizaba una aleatorización estratificada en función de sus volúmenes tumorales. Cada grupo consistió en 5 ratones. Se administró el artículo de prueba como se muestra en la Tabla 2. El solvente A se preparó al mezclar 4 % en volumen de etanol, 1 % en volumen de 50 % (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina, 9 % en volumen de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (HCO-40) en 5 % de solución de glucosa. El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en este. Se disolvieron Palbociclib (un inhibidor de CDK4/6) y TNO155 (un inhibidor de SHP2) en 0,5 % de metilo celulosa (MC)/0,5 % de solución de tween 80 (Solvente B). El tamaño del tumor y el peso del cuerpo se midieron de dos a tres veces por semana. El volumen tumoral se calculó mediante la utilización de la siguiente fórmula.

[Volumen tumoral (mm^3)] = [diámetro largo del tumor (mm)] x [diámetro corto del tumor (mm)]^2 x 0,5

La tasa de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) (%) por el compuesto de prueba se calculó para cada grupo mediante la fórmula: TGI (%) = [1-(Ti-T1)/ (Vi-V1)] ×100; Ti es el volumen tumoral medio de un grupo de tratamiento en un día determinado, T1 es el volumen tumoral medio del grupo de tratamiento en el primer día de tratamiento, Vi es el volumen tumoral medio del grupo de control con vehículo en el mismo día con Ti, y V1 es el volumen tumoral medio del grupo con vehículo en el primer día de tratamiento.

Tabla 2

Grupo	Tratamiento	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	Cronograma de dosificación	TGI (%) luego de 21 días del primer tratamiento
1	Solvente A Solvente B	i.v. p.o.	- -	QW QD	-
2	Ejemplo 1 Solvente B	i.v. p.o.	30 -	QW QD	65 %
3	Solvente A Palbociclib	i.v. p.o.	- 60	QW QD	89 %
4	Solvente A TNO155	i.v. p.o.	- 10	QW BID	90 %
5	Ejemplo 1 + Palbociclib	i.v. p.o.	30 60	QW QD	109 %
6	Ejemplo 1 + TNO155	i.v. p.o.	30 10	QW BID	108 %
QW: una vez por semana, QD: una vez por día, BID: dos veces por día					

Como se muestra en los resultados de las pruebas que se describen en la Tabla 2, un compuesto del Ejemplo 1 mostró actividad antitumoral en ratones portadores de células de cáncer de páncreas humano con mutación KRAS G12D en combinación con Palbociclib o TNO155, lo que sugiere que la combinación con un compuesto del Ejemplo 1 es superior a la monoterapia con Palbociclib o TNO155 para el tratamiento del cáncer de páncreas G12D mutante KRAS-positivo.

Ejemplo A2: Tratamiento conjunto *in vivo* con agentes diana moleculares en ratones con xenoinjertos derivados de la línea celular KP-4 de cáncer de páncreas humano con mutación KRAS G12D positiva

Las células KP-4 (Recolección japonesa del banco celular de recursos biológicos de investigación, Cat# JCRB0182) se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con un 10 % de suero bovino fetal a 37 °C en una atmosfera de 5 % de CO_2 en aire. Se inocularon ratones desnudos hembra de 7-8 semanas de edad (ratones desnudos BALB/c, de Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd) por vía subcutánea con células KP-4 (1×10^7) en 0,2 ml de DPBS [con un 50 % de BD Matrigel

(Corning Incorporated)] para el desarrollo tumoral. Los animales se aleatorizaron y el tratamiento se inició en el día 6 después de la inoculación del tumor, cuando el tamaño promedio del tumor alcanzó aproximadamente 150-180 mm^3. Los animales se asignaron a los grupos utilizando un programa informático de aleatorización basado en Excel que realizaba una aleatorización estratificada en función de sus volúmenes tumorales. Cada grupo consistió en 5 ratones. Se administró el artículo de prueba como se muestra en la Tabla 3. El solvente A se preparó al mezclar 4 % en volumen de etanol, 1 % en volumen de 50 % (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina, 9 % en volumen de HCO-40 en 5 % de solución de glucosa. El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en este. Se disolvió Alpelisib (un inhibidor de PI3K alfa) en 0,5 % de MC / 0,5 % de tween 80 (Solvente B). Se disolvió MRTX0902 (un inhibidor de SOS1) en 10 % de DMSO/90 % (20 % de SBE-β-CD en salina) (Solvente C). Se disolvió Alisertib (un inhibidor de Aurora A) en 10 % de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina / 1 % de bicarbonato de sodio (Solvente D). El tamaño del tumor y el peso del cuerpo se midieron de dos a tres veces por semana. El volumen tumoral se calculó mediante la utilización de la siguiente fórmula.

[Volumen tumoral (mm^3)] = [diámetro largo del tumor (mm)] x [diámetro corto del tumor (mm)]^2 x 0,5

La tasa de TGI (%) por el compuesto de prueba se calculó para cada grupo mediante la utilización de la fórmula: TGI (%) = [1-(Ti-T1)/ (Vi-V1)] ×100; Ti es el volumen tumoral medio de un grupo de tratamiento en un día determinado, T1 es el volumen tumoral medio del grupo de tratamiento en el primer día de tratamiento, Vi es el volumen tumoral medio del grupo de control con vehículo en el mismo día con Ti, y V1 es el volumen tumoral medio del grupo con vehículo en el primer día de tratamiento.

Tabla 3

Grupo	Tratamiento	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	Cronograma de dosificación	TGI (%) luego de 21 días del primer tratamiento
1	Solvente A Solvente B	i.v. p.o.	- -	QW QD	-
2	Solvente A Solvente C	i.v. p.o.	- -	QW BID	-
3	Solvente A Solvente D	i.v. p.o.	- -	QW QD	-

4	Ejemplo 1 Solvente B	i.v. p.o.	30 -	QW QD	16 %
5	Solvente A Alpelisib	i.v. p.o.	- 15	QW QD	-2 %
6	Solvente A MRTX0902	i.v. p.o.	- 50	QW BID	13 %
7	Solvente A Alisertib	i.v. p.o.	- 10	QW QD	-10 %
8	Ejemplo 1 Alpelisib	i.v. p.o.	30 15	QW QD	50 %
9	Ejemplo 1 MRTX0902	i.v. p.o.	30 50	QW BID	76 %
10	Ejemplo 1 Alisertib	i.v. p.o.	30 10	QW QD	60 %
QW: una vez por semana, QD: una vez por día, BID: dos veces por día					

Como se muestra en los resultados de las pruebas que se describen en la Tabla 3, un compuesto del Ejemplo 1 mostró actividad antitumoral en ratones portadores de células de cáncer de páncreas humano con mutación KRAS G12D en combinación con Alpelisib, MRTX0902 o Alisertib, lo que sugiere que la combinación con un compuesto del Ejemplo 1 es superior a la monoterapia con Alpelisib, MRTX0902 o Alisertib para el tratamiento del cáncer de páncreas G12D mutante KRAS-positivo.

Ejemplo B: Tratamiento conjunto *in vivo* con agentes diana moleculares en ratones con xenoinjertos derivados de la línea celular AsPC-1 de cáncer de páncreas humano con mutación KRAS G12D positiva

Las células AsPC-1 (Recolección cultural de tipo estadounidense, Cat# CRL-1682) se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con un 10 % de FBS a 37 °C en una atmosfera de 5 % de CO_2 en aire. Se inocularon ratones desnudos hembra de 6-8 semanas de edad (ratones desnudos BALB/c, de Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd) por vía subcutánea con células AsPC-1 (1×10^6) en 0,2 ml de DPBS [con un 50 % de BD Matrigel (Corning Incorporated)] para el desarrollo tumoral. Los animales se aleatorizaron y el tratamiento se inició en el día 17 después de la inoculación del tumor, cuando el tamaño promedio del tumor alcanzó aproximadamente 200 mm^3. Los animales se asignaron a los grupos utilizando un

programa informático de aleatorización basado en Excel que realizaba una aleatorización estratificada en función de sus volúmenes tumorales. Cada grupo consistió en 5 ratones. Se administró el artículo de prueba como se muestra en la Tabla 4. El solvente A se preparó al mezclar 4 % en volumen de etanol, 1 % en volumen de 50 % (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina, 9 % en volumen de HCO-40 en 5 % de solución de glucosa. El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en este. Se disolvió Afatinib (un inhibidor de EGFR) en 0,5 % de MC / 0,5 % de tween 80 (Solvente B). Se disolvió Everolimus (un inhibidor de mTOR) en 5 % de tween 80/solución de propilenglicol. El tamaño del tumor y el peso del cuerpo se midieron de dos a tres veces por semana. El volumen tumoral se calculó mediante la utilización de la siguiente fórmula.

[Volumen tumoral (mm^3)] = [diámetro largo del tumor (mm)] x [diámetro corto del tumor (mm)]^2 x 0,5

La tasa de TGI (%) por el compuesto de prueba se calculó para cada grupo mediante la utilización de la fórmula: TGI (%) = [1-(Ti-T1)/ (Vi-V1)] ×100; Ti es el volumen tumoral medio de un grupo de tratamiento en un día determinado, T1 es el volumen tumoral medio del grupo de tratamiento en el primer día de tratamiento, Vi es el volumen tumoral medio del grupo de control con vehículo en el mismo día con Ti, y V1 es el volumen tumoral medio del grupo con vehículo en el primer día de tratamiento.

Tabla 4

Grupo	Tratamiento	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	Cronograma de dosificación	TGI (%) luego de 21 días del primer tratamiento
1	Solvente A Solvente B	i.v. p.o.	- -	QW QD	-
2	Ejemplo 1 Solvente B	i.v. p.o.	30 -	QW QD	47 %
3	Solvente A Afatinib	i.v. p.o.	- 12,5	QW QD	40 %
4	Solvente A Everolimus	i.v. p.o.	- 5	QW QD	41 %
5	Ejemplo 1 + Afatinib	i.v. p.o.	30 12,5	QW QD	76 %

6	Ejemplo 1 + Everolimus	i.v. p.o.	30 5	QW QD	75 %
QW: una vez por semana, QD: una vez por día					

Como se muestra en los resultados de las pruebas que se describen en la Tabla 4, un compuesto del Ejemplo 1 mostró actividad antitumoral en ratones portadores de células de cáncer de páncreas humano con mutación KRAS G12D en combinación con Afatinib o Everolimus, lo que sugiere que la combinación con un compuesto del Ejemplo 1 es superior a la monoterapia con Afatinib o Everolimus para el tratamiento del cáncer de páncreas G12D mutante KRAS-positivo.

Ejemplo C: Tratamiento conjunto *in vivo* con inhibidor del punto de control inmunitario en el modelo de xenoinjertos derivados de la línea celular HPAC de cáncer de páncreas humano con mutación KRAS G12D positiva y linfocitos T humanos CD3 positivos

Las células HPAC (ATCC, Cat# CRL-2119) se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con un 10 % de FBS a 37 °C en una atmosfera de 5 % de CO_2 en aire. Los linfocitos T CD3 positivos se obtuvieron de células mononucleares de extendido de sangre mediante el uso del procedimiento de aislamiento de CD3 MACS de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Alemania). Los linfocitos T CD3 positivos se expandieron mediante cultivo con células de HPAC tratadas con mitomicina C (final de 25 µg/ml) durante un total de 10 días, en RPMI-1640 suplementado con FBS e IL-2 (final de 10 ng/ml). Se inocularon ratones macho NOD-scid con 6 semanas de edad (ratones NOD/ShiJic-scid, de CLEA Japan, Inc.) por vía subcutánea con células de HPAC (5×10^6) que contenían 0,1 ml de DPBS y linfocitos T CD3 positivos (1×10^5) que se cocultivaron previamente con células de HPAC tratadas con mitomicina C para el desarrollo tumoral. Los animales se aleatorizaron y el tratamiento se inició 7 días después de la inoculación del tumor, cuando el tamaño promedio del tumor alcanzó aproximadamente 50 mm^3. Cada grupo consistió en 13 ratones. Se administró el artículo de prueba como se muestra en la Tabla 5. El solvente A se preparó al mezclar 4 % en volumen de etanol, 1 % en volumen de 50 % (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina, 9 % en volumen de HCO-40 en 5 % de solución de glucosa. El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en este. Se disolvió Nivolumab (una muerte antiprogramada-1 [PD-1]) en DPBS. El tamaño del tumor y el peso del cuerpo se midieron tres veces por semana. El volumen tumoral se calculó mediante la utilización

de la siguiente fórmula.

[Volumen tumoral (mm^3)] = [diámetro largo del tumor (mm)] x [diámetro corto del tumor (mm)]^2 x 0,5

La tasa de TGI (%) por el compuesto de prueba se calculó para cada grupo mediante la utilización de la fórmula: TGI (%) = [1-(Ti-T1)/ (Vi-V1)] ×100; Ti es el volumen tumoral medio de un grupo de tratamiento en un día determinado, T1 es el volumen tumoral medio del grupo de tratamiento en el primer día de tratamiento, Vi es el volumen tumoral medio del grupo de control con vehículo en el mismo día con Ti, y V1 es el volumen tumoral medio del grupo con vehículo en el primer día de tratamiento.

Tabla 5

Grupo	Tratamiento	Vía de administración	Dosis	Cronograma de dosificación	TGI (%) luego de 14 días del primer tratamiento
1	Solvente A PBS	i.v. i.p.	- -	QW TIW	-
2	Solvente A Nivolumab	i.v. i.p.	- 250 µg/cabeza	QW TIW	26 %
3	Ejemplo 1 PBS	i.v. i.p.	30 mg/kg -	QW TIW	85 %
4	Ejemplo 1 + Nivolumab	i.v. i.p.	30 mg/kg 250 µg/cabeza	QW TIW	101 %
QW: una vez por semana, TIW: tres veces por semana					

Como se muestra en los resultados de las pruebas que se describen en la Tabla 5, un compuesto del Ejemplo 1 mostró actividad antitumoral en ratones portadores de células de cáncer de páncreas humano con mutación KRAS G12D en combinación con Nivolumab, lo que sugiere que la combinación con un compuesto del Ejemplo 1 es superior a la monoterapia con Nivolumab para el tratamiento del cáncer de páncreas G12D mutante KRAS-positivo.

Ejemplo D: Tratamiento conjunto *in vivo* con agentes diana moleculares en ratones con xenoinjertos derivados de la línea celular GP5d de cáncer de colorrectal humano con mutación KRAS G12D positiva

Las células GP5d (ECACC, Cat# 95090715) se cultivaron en medio DMEM suplementado con 2 mm de glutamina y 10 % de suero bovino fetal a 37 °C en una atmosfera de 5 % de CO_2 en aire. Se inocularon ratones desnudos hembra de 7-8 semanas de edad (ratones desnudos BALB/c, de Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd) por vía subcutánea con células GP5d (3x106) en 0,2 ml de DPBS [con un 50 % de BD Matrigel (Corning Incorporated)] para el desarrollo tumoral. Los animales se aleatorizaron y el tratamiento se inició en el día 10 después de la inoculación del tumor, cuando el tamaño promedio del tumor alcanzó aproximadamente 150-180 mm^3. Los animales se asignaron a los grupos utilizando un programa informático de aleatorización basado en Excel que realizaba una aleatorización estratificada en función de sus volúmenes tumorales. Cada grupo consistió en 5 ratones. Se administró el artículo de prueba como se muestra en la Tabla 6. El solvente A se preparó al mezclar 4 % en volumen de etanol, 1 % en volumen de 50 % (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina, 9 % en volumen de HCO-40 en 5 % de solución de glucosa. El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en este. Se disolvió Alpelisib (un inhibidor de PI3K alfa) en 0,5 % de MC / 0,5 % de tween 80 (Solvente B). Se disolvió MRTX0902 (un inhibidor de SOS1) en 10 % de DMSO/90 % (20 % de SBE-β-CD en salina) (Solvente C). Se disolvió Alisertib (un inhibidor de Aurora A) en 10 % de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina / 1 % de bicarbonato de sodio (Solvente D). El tamaño del tumor y el peso del cuerpo se midieron de dos a tres veces por semana. El volumen tumoral se calculó mediante la utilización de la siguiente fórmula.

[Volumen tumoral (mm^3)] = [diámetro largo del tumor (mm)] x [diámetro corto del tumor (mm)]^2 x 0,5

La tasa de TGI (%) por el compuesto de prueba se calculó para cada grupo mediante la utilización de la fórmula: TGI (%) = [1-(Ti-T1)/ (Vi-V1)] ×100; Ti es el volumen tumoral medio de un grupo de tratamiento en un día determinado, T1 es el volumen tumoral medio del grupo de tratamiento en el primer día de tratamiento, Vi es el volumen tumoral medio del grupo de control con vehículo en el mismo día con Ti, y V1 es el volumen tumoral medio del grupo con vehículo en el primer día de tratamiento.

Tabla 6

Grupo	Tratamiento	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	Cronograma de dosificación	TGI (%) después de 20 días del primer tratamiento
1	Solvente A Solvente B	i.v. p.o.	- -	QW QD	-
2	Solvente A Solvente C	i.v. p.o.	- -	QW BID	-
3	Solvente A Solvente D	i.v. p.o.	- -	QW QD	-
4	Ejemplo 1 Solvente B	i.v. p.o.	30 -	QW QD	102 %
5	Solvente A Alpelisib	i.v. p.o.	- 15	QW QD	16 %
6	Solvente A MRTX0902	i.v. p.o.	- 50	QW BID	11 %
7	Solvente A Alisertib	i.v. p.o.	- 10	QW QD	-3 %
8	Ejemplo 1 Alpelisib	i.v. p.o.	30 15	QW QD	105 %
9	Ejemplo 1 MRTX0902	i.v. p.o.	30 50	QW BID	106 %
10	Ejemplo 1 Alisertib	i.v. p.o.	30 10	QW QD	103 %
QW: una vez por semana, QD: una vez por día, BID: dos veces por día					

Como se muestra en los resultados de las pruebas que se describen en la Tabla 6, un compuesto del Ejemplo 1 mostró actividad antitumoral en ratones portadores de células de cáncer colorrectal humano con mutación KRAS G12D en combinación con Alpelisib, MRTX0902 o Alisertib, lo que sugiere que la combinación con un compuesto del Ejemplo 1 es superior a la monoterapia con Alpelisib, MRTX0902 o Alisertib para el tratamiento del cáncer colorrectal G12D mutante KRAS-positivo.

Ejemplo E: Tratamiento conjunto *in vivo* con Cetuximab en ratones con xenoinjertos derivados de la línea celular GP5d de cáncer de colorrectal humano con

mutación KRAS G12D positiva

Las células GP5d (ECACC, Cat# 95090715) se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10 % de suero bovino fetal y 1 % de solución de penicilina-estreptomicina a 37 °C en una atmosfera de 5 % de CO_2 en aire. Se inocularon ratones desnudos hembra de 5 semanas de edad (ratones desnudos BALB/c, de Charles River Laboratories Japan, Inc.) por vía subcutánea con células GP5d ($2{,}6\times10^6$) en 0,1 ml de DPBS [con un 50 % de Cultrex Basement Membrane Extract (R&D Systems)) para el desarrollo tumoral. Los animales se aleatorizaron y el tratamiento se inició en el día 10 después de la inoculación del tumor, cuando el tamaño promedio del tumor alcanzó aproximadamente 50-100 mm^3. Los animales se asignaron a los grupos utilizando un programa informático de aleatorización basado en Excel que realizaba una aleatorización estratificada en función de sus volúmenes tumorales. Cada grupo consistió en 8 ratones. Se administró el artículo de prueba como se muestra en la Tabla 7. El solvente A se preparó al mezclar 4 % en volumen de etanol, 1 % en volumen de 50 % (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina, 9 % en volumen de HCO-40 en 5 % de solución de glucosa. El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en este. Se administró Cetuximab (un anticuerpo anti EGFR, ERBITUX Injection (Merck Biopharma Co., Ltd)) sin diluir. El tamaño del tumor y el peso del cuerpo se midieron dos veces por semana. El volumen tumoral se calculó mediante la utilización de la siguiente fórmula.

[Volumen tumoral (mm^3)] = [diámetro largo del tumor (mm)] x [diámetro corto del tumor (mm)]^2 x 0,5

La tasa de TGI se calculó mediante la utilización de la siguiente fórmula:

TGI (%) = 100 × (1 – [media de volumen tumoral el día 21 – media de volumen tumoral el día 0] en cada grupo/[media de volumen tumoral el día 21 – media de volumen tumoral el día 0] en el grupo de control con vehículo)

Tabla 7

Grupo	Tratamiento	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	Cronograma de dosificación	TGI (%)
1	Solvente A DPBS	i.v. i.p.	- -	QW BIW	-
2	Ejemplo 1 DPBS	i.v. i.p.	30 -	QW BIW	55 %

3	Solvente A Cetuximab	i.v. i.p.	- 50	QW BIW	60 %
4	Ejemplo 1 Cetuximab	i.v. i.p.	30 50	QW BIW	86 %
QW: una vez por semana, BIW: dos veces por semana					

Como se muestra en los resultados de las pruebas que se describen en la Tabla 7, un compuesto del Ejemplo 1 mostró actividad antitumoral en ratones portadores de células de cáncer colorrectal humano con mutación KRAS G12D en combinación con Cetuximab, lo que sugiere que la combinación con un compuesto del Ejemplo 1 es superior a la monoterapia con Cetuximab para el tratamiento del cáncer colorrectal G12D mutante KRAS-positivo.

Aplicabilidad Industrial

La presente invención es excelente en la actividad antitumoral, y se puede utilizar para el tratamiento de cáncer KRAS positivo mutante G12D, en particular, cáncer de páncreas, colorrectal y/o de pulmón KRAS positivo mutante G12D, y similares.