

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal 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, y profármacos de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, 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-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-hidroxi]etil)-4-hidroxi-L-prolinamida, y

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-Ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1 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, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. Un kit de piezas que comprende:

(A) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1, y, 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 y profármacos de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y opcionalmente uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antineoplásico es un inhibidor de CDK4/6.
5. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el inhibidor de CDK4/6 es Palbociclib.
6. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antineoplásico es un inhibidor de SHP2.
7. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inhibidor de SHP2 es TNO155.
8. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antineoplásico es un inhibidor de EGFR.
9. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el inhibidor de EGFR es Afatinib.
10. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el inhibidor de EGFR es Cetuximab.
11. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antineoplásico es un inhibidor de mTOR.
12. El compuesto, composición farmacéutica, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el inhibidor de mTOR es Everolimus.

13. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antineoplásico es un inhibidor del punto de control inmunitario.
14. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD-1.
15. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab.
16. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antineoplásico es un inhibidor de PI3K.
17. El compuesto, composición farmacéutica, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el inhibidor de PI3K es Alpelisib.
18. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antineoplásico es un inhibidor de SOS1.
19. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el inhibidor de SOS1 es MRTX0902.
20. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente antineoplásico es un inhibidor de AURK.
21. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el inhibidor de AURK es Alisertib.

22. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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-[(7M)-6-ciclopropil-4-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[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.

23. El compuesto, composición farmacéutica o kit de piezas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

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