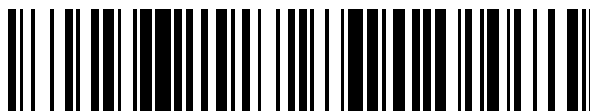


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 391**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009** **E 09795585 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 2376082**

54 Título: **Combinación de inhibidores de cinasas Aurora y anticuerpos anti-CD20**

30 Prioridad:

22.12.2008 US 203509 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.06.2014

73 Titular/es:

**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

MANFREDI, MARK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 468 391 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de inhibidores de cinasas Aurora y anticuerpos anti-CD20

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 61/203.509, presentada el 22 de diciembre de 2008 (en tramitación).

10 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a métodos para el tratamiento de tumores malignos hematológicos. En particular, la invención proporciona métodos para el tratamiento de tumores malignos hematológicos mediante la administración de inhibidores de cinasas Aurora en combinación con anticuerpos anti-CD20.

15 **Antecedentes de la invención**

Según la Sociedad Americana contra el Cáncer, se estima que a 1,4 millones de americanos se les diagnosticó cáncer por primera vez en 2004 y aproximadamente 560.000 víctimas fallecieron debido a la enfermedad. Aunque los avances médicos han mejorado las tasas de supervivencia del cáncer, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento nuevo y más eficaz.

El cáncer se caracteriza por una reproducción celular descontrolada. La mitosis es una fase en el ciclo celular durante la cual una serie de acontecimientos complejos garantizan la fidelidad de la separación cromosómica en dos células hijas. Varias terapias actuales contra el cáncer, incluyendo los taxanos y alcaloides de la vinca, actúan para inhibir la maquinaria mitótica. La progresión mitótica se regula en gran medida mediante proteólisis y mediante acontecimientos de fosforilación que están mediados por cinasas mitóticas. Miembros de la familia de cinasas Aurora (por ejemplo, Aurora A, Aurora B, Aurora C) regulan la progresión mitótica mediante la modulación de la separación centromérica, dinámica del huso, punto de control del ensamblaje del huso, alineación / segregación cromosómica y citocinesis (Duttre et al., *Oncogene*, 21: 6175 (2002); Berdnik et al., *Curr. Biol.*, 12: 640 (2002)). Se ha vinculado la sobreexpresión y/o amplificación de cinasas Aurora con la oncogénesis en diversos tipos de tumores incluyendo los de colon y de mama (Warner et al., *Mol. Cancer Ther.*, 2: 589 (2003); Bischoff et al., *EMBO*, 17: 3062 (1998); Sen et al., *Cancer Res.*, 94: 1320 (2002)). Además, la inhibición de cinasas Aurora en células tumorales da como resultado detención mitótica y apoptosis, lo que sugiere que estas cinasas son dianas importantes para la terapia contra el cáncer (Manfredi et al., *PNAS.*, 104: 4106 (2007); Ditchfield, J. *Cell Biol.*, 161: 267 (2003); Harrington et al., *Nature Med.*, 1 (2004)). Dado el papel central de la mitosis en la progresión de prácticamente todos los tumores malignos, se espera que los inhibidores de las cinasas Aurora tengan una aplicación a lo largo de una amplia gama de tumores humanos.

CD20 (también conocido como Bp35) es un antígeno de diferenciación restringido a linfocitos B que se expresa durante el desarrollo temprano de células pre-B y permanece hasta la diferenciación en células plasmáticas. CD20 es una diana útil para linfomas de células B ya que este antígeno se expresa con densidades muy altas en la superficie de células B malignas, es decir, células B en las que la proliferación ininterrumpida puede conducir a linfomas de células B. La Food and Drug Administration ha aprobado el uso terapéutico de un anticuerpo anti-CD20, rituximab (RITUXAN®), para su uso en linfoma no Hodgkin (NHL) de grado bajo, tratado previamente y con recidiva. Rituximab actúa uniéndose al antígeno CD20 en células B lo que da como resultado la lisis de la célula B mediante un mecanismo que se piensa que implica citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC).

Sin embargo, aunque se ha notificado que los anticuerpos anti-CD20 y, en particular, rituximab, son eficaces para el tratamiento de linfomas de células B, tales como linfoma no Hodgkin, los pacientes tratados presentan con frecuencia recidiva de la enfermedad. Por tanto, sería beneficioso si pudieran desarrollarse regímenes de tratamiento más eficaces. Los regímenes de tratamiento combinados pueden ser útiles para pacientes que padecen tumores relacionados con células B u otros tumores malignos hematológicos y potencialmente podrían incluso disminuir la tasa de recidiva o superar la resistencia a un agente anticancerígeno particular observada algunas veces en estos pacientes. Adicionalmente, las combinaciones de agentes anticancerígenos pueden tener efectos terapéuticos aditivos, o incluso sinérgicos.

Por tanto, existe la necesidad de nuevos regímenes de tratamiento contra el cáncer, incluyendo terapias de combinación.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona nuevas terapias de combinación para el tratamiento de tumores malignos hematológicos. En particular, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece un tumor maligno hematológico que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de

un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con un anticuerpo anti-CD20.

A los términos usados en el presente documento se les debe otorgar los siguientes significados definidos, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cinasa Aurora” se refiere a una cualquiera de una familia de serina/treonina cinasas relacionadas implicadas en la progresión mitótica. Una variedad de proteínas celulares que desempeñan un papel en la división celular son sustratos para la fosforilación mediante enzimas cinasa Aurora, incluyendo, sin limitación, histona H3, p53, CENP-A, cadena ligera reguladora de miosina II, proteína fosfatasa-1, TPX-2, INCENP, survivina, topoisomerasa II alfa, vimentina, MBD-3, MgcRacGAP, desmina, Ajuba, XIEg5 (en *Xenopus*), Ndc10p (en levadura en gemación) y D-TACC (en *Drosophila*). Las enzimas cinasa Aurora también son a su vez sustratos para la autofosforilación, por ejemplo, en Thr288. A menos que se indique lo contrario por el contexto, se pretende que el término “cinasa Aurora” se refiera a cualquier proteína cinasa Aurora de cualquier especie, incluyendo, sin limitación, Aurora A, Aurora B y Aurora C, preferiblemente Aurora A o B. Preferiblemente, la cinasa Aurora es una cinasa Aurora humana.

El término “inhibidor de cinasas Aurora” o “inhibidor de cinasa Aurora” se usa para querer decir un compuesto que puede interaccionar con una cinasa Aurora e inhibir su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de cinasas Aurora significa reducir la capacidad de una cinasa Aurora para fosforilar un péptido o una proteína sustrato. En diversas realizaciones, tal reducción de la actividad de cinasas Aurora es de al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95% o al menos aproximadamente el 99%. En diversas realizaciones, la concentración de inhibidor de cinasas Aurora requerida para reducir una actividad enzimática de cinasas Aurora es inferior a aproximadamente 1 μ M, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 100 nM o inferior a aproximadamente 50 nM.

En algunas realizaciones, tal inhibición es selectiva, es decir, el inhibidor de cinasas Aurora reduce la capacidad de una cinasa Aurora para fosforilar un péptido o una proteína sustrato a una concentración que es inferior a la concentración del inhibidor que se requiere para producir otro efecto biológico no relacionado, por ejemplo, la reducción de la actividad enzimática de una cinasa diferente. En algunas realizaciones, el inhibidor de cinasas Aurora también reduce la actividad enzimática de otra cinasa, preferiblemente una que está implicada en el cáncer.

El término “aproximadamente” se usa en el presente documento para querer decir de manera aproximada, en la región de, más o menos o alrededor de. Cuando se usa el término “aproximadamente” junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo ampliando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término “aproximadamente” se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor mencionado con una varianza del 10%.

Tal como se usa en el presente documento, el término “comprende” significa “incluye, pero no se limita a”.

Un antígeno “CD20” es una fosfoproteína no glicosilada, de 35 kDa, que se encuentra en la superficie de más del 90% de las células B de sangre periférica u órganos linfoides. CD20 se expresa durante el desarrollo temprano de células pre-B y permanece hasta la diferenciación en células plasmáticas. CD20 está presente tanto en células B normales así como en células B malignas. Otros nombres para CD20 en la bibliografía incluyen “antígeno restringido a linfocitos B” y “Bp35”.

El antígeno CD20 se describe, por ejemplo, en Clark *et al.* PNAS (USA) 82:1766 (1985).

El término “anticuerpo” en el presente documento se usa en el sentido más amplio y cubre específicamente anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpo, siempre que muestren la actividad biológica deseada. Un experto en la técnica puede producir anticuerpos usando métodos convencionales.

El término “anticuerpo monoclonal” tal como se usa en el presente documento se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que la población comprende son idénticos excepto por posibles mutaciones que se producen de manera natural que pueden estar presentes en cantidades minoritarias. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, dirigiéndose contra un único sitio antigénico. Además, al contrario que preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales), que normalmente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos porque se sintetizan mediante el cultivo de hibridoma, no contaminado por otras inmunoglobulinas. El modificador “monoclonal” indica el carácter del anticuerpo de obtenerse a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos y no debe interpretarse que requiera la producción del anticuerpo mediante ningún método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que van a usarse según

la presente invención pueden prepararse mediante el método del hibridoma descrito por primera vez por Kohler *et al.*, Nature, 256:495 (1975) o pueden prepararse mediante métodos de ADN recombinante (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.816.567). Los “anticuerpos monoclonales” también pueden aislarse de bibliotecas de anticuerpos en fagos usando las técnicas descritas en Clackson *et al.*, Nature, 352:624-628 (1991) y Marks *et al.*, J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991), por ejemplo. Los anticuerpos monoclonales en el presente documento incluyen específicamente, pero no se limitan a, formas “quiméricas” o “humanizadas”.

El término “alifático” o “grupo alifático”, tal como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo C₁₋₁₂ de cadena lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

Los términos “alquilo”, “alquenilo” y “alquinilo”, usados solos o como parte de un resto más grande, se refieren a un grupo alifático de cadena lineal y ramificada que tiene desde 1 hasta 12 átomos de carbono. Para los fines de la presente invención, el término “alquilo” se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula sea un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir insaturación en otros átomos de carbono. Por tanto, los grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo y hexilo.

Para los fines de la presente invención, el término “alquenilo” se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forme parte de un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo.

Para los fines de la presente invención, el término “alquinilo” se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forme parte de un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

El término “cicloalifático”, usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un sistema de anillos alifático cíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene desde 3 hasta aproximadamente 14 miembros, en el que el sistema de anillos alifático está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que tiene 3-8 ó 3-6 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos no limitativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico condensado o en puente que tiene 6-12, 6-10 ó 6-8 átomos de carbono de anillo, en el que cualquier anillo individual en el sistema de anillos bicíclico tiene 3-8 miembros.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el anillo cicloalifático, tomados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 3 a 8 miembros, condensado, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por tanto, el término “cicloalifático” incluye anillos alifáticos que están condensados con uno o más anillos de arilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitativos incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en los que el radical o el punto de unión está en el anillo alifático. El término “cicloalifático” puede usarse de manera intercambiable con los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, “carbociclo-” o “carbocíclico”.

Los términos “arilo” y “ar-”, usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, “aralquilo”, “aralcoxilo”, o “ariloxialquilo”, se refieren a un hidrocarburo aromático C₆ a C₁₄, que comprende de uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo y antracenilo. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el anillo de arilo, tomados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, condensado, que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por tanto, el término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, incluye grupos en los que un anillo aromático está condensado a uno o más anillos de heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo, en los que el radical o el punto de unión está en el anillo aromático. Los ejemplos no limitativos de tales sistemas de anillos condensados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazolinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferiblemente mono, bi o tricíclico, más preferiblemente mono o bicíclico. El término “arilo” puede usarse de manera intercambiable con los términos “grupo arilo”, “resto arilo” y “anillo de arilo”.

Un grupo “aralquilo” o “arilalquilo” comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente. Preferiblemente, el grupo aralquilo es aril (C₆₋₁₀)-

alquilo (C_{1-6}), aril (C_{6-10})-alquilo (C_{1-4}) o aril (C_{6-10})-alquilo (C_{1-3}), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, heteroaralquilo o “heteroaralcoxilo”, se refieren a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, 9 ó 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, desde uno hasta cuatro heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en el heteroarilo, tomados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, condensado, que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por tanto, los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, tal como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado a uno o más anillos de arilo, cicloalifático o heterocíclico, en los que el radical o el punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolínilo, tetrahidroisoquinolínilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferiblemente mono, bi o tricíclico, más preferiblemente mono o bicíclico. El término “heteroarilo” puede usarse de manera intercambiable con los términos “anillo de heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, cualquiera de tales términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las partes alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas de manera independiente.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan de manera intercambiable y se refieren a un resto heterocíclico estable monocíclico de 3 a 7 miembros, o a uno bicíclico condensado de 7 a 10 miembros o en puente de 6 a 10 miembros, que está o bien saturado o bien parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, tal como se definió anteriormente. Cuando se usa con referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo de heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o ^+NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable, y cualquiera de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolínilo, tetrahidroisoquinolínilo, decahidroquinolínilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepínilo, oxazepínilo, tiazepínilo, morfolínilo, y quinuclidínilo.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, tomados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 3 a 8, opcionalmente sustituido, condensado, que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por tanto, los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, “anillo de heterocíclico”, “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico” y “radical heterocíclico”, se usan de manera intercambiable en el presente documento, e incluyen grupos en los que un anillo de heterocíclico está condensado a uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolínilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolínilo, en los que el radical o el punto de unión está en el anillo de heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferiblemente mono, bi o tricíclico, más preferiblemente mono o bicíclico. El término “heterocíclicoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterocíclico, en el que las partes alquilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidas de manera independiente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “parcialmente insaturado” se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace entre átomos de anillo. Se pretende que el término “parcialmente insaturado” abarque anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no se pretende que incluya restos arilo o heteroarilo, tal como se definen en el presente documento.

Los términos “haloalifático”, “haloalquilo”, “haloalquénilo” y “haloalcoxilo” se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquénilo o alcoxilo, según sea el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Tal como se usa en el presente documento, el término “halógeno” o “halo” significa F, Cl, Br o I. El término “fluoroalifático” se refiere a un grupo haloalifático en el que el halógeno es fluoro.

El término “alquilenilo” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena de alquilenilo” es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en el que *n* es un número entero positivo, preferiblemente desde 1 hasta 6, desde 1 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 1 hasta 2 o desde 2 hasta 3. Una cadena de alquilenilo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se sustituyen por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados

incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alquileo puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

El término “sustituido”, tal como se usa en el presente documento, significa que un radical hidrógeno del resto designado se sustituye por el radical de un sustituyente especificado, siempre que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente viable. La frase “uno o más sustituyentes”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un número de sustituyentes que es igual a desde uno hasta el número máximo de sustituyentes posible basándose en el número de sitios de unión disponibles, siempre que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y viabilidad química. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser o bien iguales o bien diferentes.

Un grupo arilo (incluyendo el resto arilo en aralquilo, aralcoxilo, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo el resto heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxilo y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₃R°, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R*, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(O)N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)-C(O)R*, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂; o dos sustituyentes adyacentes, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo de 5-6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 átomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

Un grupo arilo (incluyendo el resto arilo en aralquilo, aralcoxilo, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo el resto heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxilo y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₃R°, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R*, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(O)N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)-C(O)R*, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂; o dos sustituyentes adyacentes, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo de 5-6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 átomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

Cada R⁺ es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos R⁺ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de 5-8 miembros aromático o no aromático que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S. Cada R* es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido. Cada R° es un grupo alifático o arilo opcionalmente sustituido.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, sin limitación, los indicados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R°, =N-NHSO₂R° o =N-R*, en los que cada R* y R° es tal como se definió anteriormente.

Los sustituyentes adecuados en el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ y -NR⁺SO₂R*; en los que cada R* es tal como se definió anteriormente.

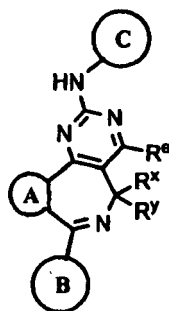
A menos que se mencione lo contrario, se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan compuestos que sólo se diferencian en cuanto a la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, quedan dentro del alcance de la invención.

Resultará evidente para un experto en la técnica que determinados compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas tautoméricas, quedando todas de tales formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. A menos que se mencione lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas, de los presentes compuestos quedan dentro del alcance de la invención.

En los métodos de la presente invención puede usarse cualquier compuesto que pueda inhibir la actividad enzimática de una cinasa Aurora. En particular, los inhibidores de cinasas Aurora incluyen los compuestos descritos

en el presente documento, así como los compuestos dados a conocer, por ejemplo, en los documentos WO 05/111039, US 2005/0256102, US 2007/0185087, WO 08/021038, US 2008/0045501, WO 08/063525, US 2008/0167292, WO 07/113212, EP1644376, US 2005/0032839, WO 05/005427, WO 06/070192, WO 06/070198, WO 06/070202, WO 06/070195, WO 06/003440, WO 05/002576, WO 05/002552, WO 04/071507, WO 04/058781, WO 06/055528, WO 06/055561, WO 05/118544, WO 05/013996, WO 06/036266, US 2006/0160874, US 2007/0142368, WO 04/043953, WO 07/132220, WO 07/132221, WO 07/132228, WO 04/00833 y WO 07/056164. También resultan adecuadas para su uso en los métodos de la invención las formas solvatadas e hidratadas de cualquiera de estos compuestos. También resultan adecuadas para su uso en los métodos de la invención las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos, y las formas solvatadas e hidratadas de tales sales. Estos inhibidores de cinasas Aurora pueden prepararse de varias maneras bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica, incluyendo, pero sin limitarse a, los métodos de síntesis descritos en detalle en las referencias anteriores.

En algunas realizaciones, el inhibidor de cinasas Aurora es un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

el anillo A es un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, sustituido o no sustituido;

el anillo B es un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo sustituido o no sustituido;

el anillo C es un anillo de arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático sustituido o no sustituido;

R^e es hidrógeno, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁵ o un grupo alifático C₁₋₃ opcionalmente sustituido con R³ o R⁷,

cada uno de R^x y R^y es de manera independiente hidrógeno, fluoro o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o R^x y R^y, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en -halo, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₃), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₃);

cada R⁴ es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos R⁴ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros o de heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S;

cada R⁵ es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R⁷ es de manera independiente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

El anillo A es un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, sustituido o no sustituido. Los ejemplos del anillo A incluyen furano, dihidrofurano, tieno, dihidrotieno, ciclopenteno, ciclohexeno, 2H-pirrol, pirrolo, pirrolino, pirrolidino, oxazolo, tiazolo, imidazolo, imidazolino, imidazolidino, pirazolo, pirazolino, pirazolidino, isoxazolo, isotiazolo, oxadiazolo, triazolo, tiadiazolo, 2H-pirano, 4H-pirano, benzo, piridino, piperidino, dioxano, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piridazino, pirimidino, pirazino, piperazino y triazino, cualquiera de tales grupos puede estar sustituido o no sustituido. Los valores preferidos para el anillo A incluyen, sin limitación, anillos sustituidos o no sustituidos seleccionados del grupo que consiste en furano, tieno, pirrolo, oxazolo, tiazolo, imidazolo, pirazolo, isoxazolo, isotiazolo, triazolo, benzo, piridino, piridazino, pirimidino y pirazino.

- El anillo A puede estar sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada átomo de carbono de anillo saturado sustituible en el anillo A no está sustituido o está sustituido con =O, =S, =C(R⁵)₂, =N-N(R⁴)₂, =N-OR⁵, =N-NHC(O)R⁵, =N-NHCO₂R⁶, =N-NHSO₂R⁶, =N-R⁵ o -R^b, en los que R^b, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se definen a continuación. Cada átomo de carbono de anillo insaturado sustituible en el anillo A no está sustituido o está sustituido con -R^b. Cada átomo de nitrógeno de anillo sustituible en el anillo A no está sustituido o está sustituido con -R^{9b}, y un átomo de nitrógeno de anillo en el anillo A está opcionalmente oxidado. Cada R^{9b} es de manera independiente -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂ o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con R³ o R⁷.
- 5 Cada R^b es de manera independiente R^{2b}, un grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^b adyacentes, tomados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo de 4 a 8 miembros aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, condensado, que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.
- 15 Cada R^{2b} es de manera independiente -halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C(R⁵)=C(R⁵)(R¹⁰), -C≡C-R⁵, -C≡C-R¹⁰, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -O-CO₂R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, O-C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)-C(O)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -P(O)(R⁵)₂ o -P(O)(OR⁵)₂, en los que las variables R⁴, R⁵ y R⁷ tienen los valores descritos anteriormente; cada R⁶ es de manera independiente un grupo alifático o arilo opcionalmente sustituido; y cada R¹⁰ es de manera independiente -CO₂R⁵ o -C(O)N(R⁴)₂.
- 20 En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con 0-2 sustituyentes R^b. En algunas de tales realizaciones, cada R^b es de manera independiente un grupo alifático C₁₋₃ o R^{2b}, y cada R^{2b} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en -halo, -NO₂, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵ y -N(R⁴)₂. En algunas realizaciones, cada R^b se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en -halo, grupo alifático C₁₋₃, grupo fluoroalifático C₁₋₃ y -OR⁵, en los que R⁵ es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₃. En determinadas realizaciones preferidas, el anillo A está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes, preferiblemente 0 ó 1 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en cloro, fluro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxilo.
- 25 En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de arilo o heteroarilo, mono o bicíclico, sustituido o no sustituido, seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y pteridinilo.
- 30 Cada átomo de carbono de anillo saturado sustituible en el anillo B no está sustituido o está sustituido con =O, =S, =C(R⁵)₂, =N-N(R⁴)₂, =N-OR⁵, =N-NHC(O)R⁵, =N-NHCO₂R⁶, =N-NHSO₂R⁶, =N-R⁵ o -R^c. Cada átomo de carbono de anillo insaturado sustituible en el anillo B no está sustituido o está sustituido con -R^c. Cada átomo de nitrógeno de anillo sustituible en el anillo B no está sustituido o está sustituido con -R^{9c}, y un átomo de nitrógeno de anillo en el anillo B está opcionalmente oxidado. Cada R^{9c} es de manera independiente -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂ o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con R³ o R⁷. El anillo B puede no estar sustituido o puede estar sustituido en uno o más cualesquiera de sus anillos componentes, en el que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, el anillo B está sustituido con 0-2 R^c seleccionados de manera independiente y 0-3 R^{2c} o grupos alifáticos C₁₋₆ seleccionados de manera independiente. Las variables R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se definieron anteriormente para el anillo A, y R^c y R^{2c} se definen a continuación.
- 35 Cada R^c es de manera independiente R^{2c}, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido.
- 40 Cada R^{2c} es de manera independiente -halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C(R⁵)=C(R⁵)(R¹⁰), -C≡C-R⁵, -C≡C-R¹⁰, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -O-CO₂R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, O-C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)-C(O)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -P(O)(R⁵)₂ o -P(O)(OR⁵)₂.
- 45 En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico, sustituido con 0-2 R^c seleccionados de manera independiente y 0-2 R^{2c} o grupos alifáticos C₁₋₆ seleccionados de manera independiente. En determinadas de tales realizaciones, el anillo B es un anillo de fenilo o piridilo sustituido o no sustituido.
- 50 En algunas realizaciones, el anillo B está sustituido con 0-2 sustituyentes R^c. En algunas de tales realizaciones, cada R^c es de manera independiente grupo alifático C₁₋₃ o R^{2c}, y cada R^{2c} se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en -halo, -NO₂, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵ y -N(R⁴)₂. En algunas realizaciones, cada R^c se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en -halo, grupo alifático C₁₋₃, grupo haloalifático C₁₋₃ y -OR⁵, en los que R⁵ es hidrógeno o grupo alifático C₁₋₃. En determinadas realizaciones preferidas, el anillo B está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en cloro, fluro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxilo.
- 60
- 65

Cada átomo de carbono de anillo saturado sustituible en el anillo C no está sustituido o está sustituido con =O, =S, =C(R⁵)₂, =N-N(R⁴)₂, =N-OR⁵, =N-NHC(O)R⁵, =N-NHCO₂R⁶, =N-NHSO₂R⁶, =N-R⁵ o -R^d. Cada átomo de carbono de anillo insaturado sustituible en el anillo C no está sustituido o está sustituido con -R^d. Cada átomo de nitrógeno de anillo sustituible en el anillo C no está sustituido o está sustituido con -R^{9d}, y un átomo de nitrógeno de anillo en el anillo C está opcionalmente oxidado. Cada R^{9d} es de manera independiente -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂ o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con R³ o R⁷. El anillo C puede no estar sustituido o puede estar sustituido en uno o más cualesquiera de sus anillos componentes, en el que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con 0-2 R^d seleccionados de manera independiente y 0-3 R^{2d} o grupos alifáticos C₁₋₆ seleccionados de manera independiente. Las variables R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se describieron anteriormente para los anillos A y B. Las variables R^d y R^{2d} se describen a continuación.

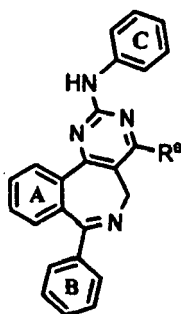
Cada R^d es de manera independiente R^{2d}, un grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido.

Cada R^{2d} es de manera independiente -halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C(R⁵)=C(R⁵)₂(R¹⁰), -C≡C-R⁵, -C≡C-R¹⁰, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -O-CO₂R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)-C(O)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -P(O)(R⁵)₂ o -P(O)(OR⁵)₂. Adicionalmente, R^{2d} puede ser -SO₃R⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂ o -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵.

En algunas realizaciones, el anillo C es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico, que está sustituido con 0-2 sustituyentes R^d seleccionados de manera independiente y 0-2 R^{2d} o grupos alifáticos C₁₋₆ seleccionados de manera independiente. En algunas de tales realizaciones, el anillo C es un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo. En algunas otras realizaciones, el anillo C es un anillo de fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el anillo C es un anillo de arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico, que está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes R^d, tal como se definió anteriormente.

En algunas otras realizaciones, el anillo C es un anillo heterociclilo o cicloalifático de 5 ó 6 miembros monocíclico, que está sustituido con 0-2 sustituyentes R^d seleccionados de manera independiente y 0-2 R^{2d} o grupos alifáticos C₁₋₆ seleccionados de manera independiente.

En algunas realizaciones, el inhibidor de cinasas Aurora es un compuesto representado por la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

R^e es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₃ opcionalmente sustituido con R³ o R⁷;

el anillo A está sustituido con 0-3 R^b;

cada R^b se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en grupo alifático C₁₋₆, R^{2b}, R^{7b}, -T¹-R^{2b} y -T¹-R^{7b};

cada R^{2b} es de manera independiente -halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -O-CO₂R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)-C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -P(O)(R⁵)₂ o -P(O)(OR⁵)₂;

cada R^{7b} es de manera independiente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

el anillo B está sustituido con 0-2 R^c seleccionados de manera independiente y 0-2 R^{2c} o grupos alifáticos C₁₋₆ seleccionados de manera independiente;

- 5 cada R^c se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en grupo alifático C₁₋₆, R^{2c}, R^{7c}, T¹-R^{2c} y -T¹-R^{7c};

10 cada R^{2c} es de manera independiente -halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -O-CO₂R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)-C(O)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -P(O)(R⁵)₂ o -P(O)(OR⁵)₂;

cada R^{7c} es de manera independiente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 15 T¹ es una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituida con R³ o R^{3b}, en la que T¹ o una parte del mismo forma opcionalmente parte de un anillo de 3 a 7 miembros;

el anillo C está sustituido con 0-2 R^d de seleccionados manera independiente y 0-3 R^{2d} o grupos alifáticos C₁₋₆ seleccionados de manera independiente;

- 20 cada R^d se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en grupo alifático C₁₋₆, R^{2d}, R^{7d}, -T²-R^{2d}, -T²-R^{7d}, -V-T³-R^{2d} y -V-T³-R^{7d};

- 25 T² es una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituida con R³ o R^{3b}, en el que la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R⁴)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -NR⁴C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)CO₂-, -C(O)N(R⁴)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)-N(R⁴)-, -N(R⁴)SO₂- o -SO₂N(R⁴)-, y en el que T² o una parte del mismo forma opcionalmente parte de un anillo de 3-7 miembros;

- 30 T³ es una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituida con R³ o R^{3b}, en el que la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R⁴)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -NR⁴C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)CO₂-, -C(O)N(R⁴)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)-N(R⁴)-, -N(R⁴)SO₂- o -SO₂N(R⁴)-, y en el que T³ o una parte del mismo forma opcionalmente parte de un anillo de 3-7 miembros;

- 35 V es -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R⁴)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -NR⁴C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)CO₂-, -C(O)N(R⁴)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁴)-, -C(NR⁴)=N-, -C(OR⁵)=N-, -N(R⁴)-N(R⁴)-, -N(R⁴)SO₂-, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)-, -P(O)(R⁵)-, -P(O)(OR⁵)-O-, -P(O)-O- o -P(O)(NR⁵)-N(R⁵)-;

- 40 R^{2d} es -halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -O-CO₂R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)-C(O)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -P(O)(R⁵)₂ o -P(O)(OR⁵)₂; y

- 45 cada R^{7d} es de manera independiente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en -halo, -OH, -O(alquilo C₁₋₃), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(alquilo C₁₋₃), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₃);

- 50 cada R^{3b} es de manera independiente un grupo alifático C₁₋₃ opcionalmente sustituido con R³ o R⁷, o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

- 55 cada R⁴ es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos R⁴ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de heteroarilo o heterociclilo de 5 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S;

- 60 cada R⁵ es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁶ es de manera independiente un grupo alifático o arilo opcionalmente sustituido; y

cada R⁷ es de manera independiente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 65 La tabla 1 proporciona los nombres químicos para ejemplos específicos de compuestos de fórmula (II).

Tabla 1. Ejemplos de compuestos de fórmula (II)

II-1:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-benzamida
II-2:	N-(2-Amino-etil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido-[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-benzamida
II-3:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(2-metilamino-etil)-benzamida
II-4:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida
II-5:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida
II-6:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida
II-7:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida
II-8:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-piperazin-1-il-metanona
II-9:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-10:	{4-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-11:	{4-(9-Cloro-7-o-tolil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-12:	{4-[9-Cloro-7-(2-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-13:	{4-[9-Cloro-7-(4-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-14:	{4-[7-(2-Fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-15:	2-{3-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona
II-16:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-piperidin-4-il-benzamida
II-17:	(4-Amino-piperidin-1-il)-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
II-18:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona
II-19:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
II-20:	4-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
II-21:	4-(9-Cloro-7-o-tolil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
II-22:	4-[9-Cloro-7-(2-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
II-23:	4-[9-Cloro-7-(4-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
II-24:	4-[7-(2-Fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
II-25:	2-{3-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-acetamida
II-26:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona
II-27:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida
II-28:	{4-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona
II-29:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
II-30:	4-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
II-31:	4-(9-Cloro-7-o-tolil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
II-32:	4-[9-Cloro-7-(2-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida
II-33:	4-[9-Cloro-7-(4-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
II-34:	4-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-hidroxi-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
II-35:	[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-piridin-2-il-amina
II-36:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,5-dicloro-fenil)-amina
II-37:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-metoxi-fenil)-amina
II-38:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-etoxi-fenil)-amina
II-39:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3-metoxi-fenil)-amina
II-40:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(2-metoxi-fenil)-amina

II-41:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina
II-42:	[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina
II-43:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3-cloro-fenil)-amina
II-44:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(2-cloro-fenil)-amina
II-45:	4-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenol
II-46:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
II-47:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-amina
II-48:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-amina
II-49:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzonitrilo
II-50:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-nitro-fenil)-amina
II-51:	Ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-52:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-53:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-54:	Ácido 4-(9-cloro-7-o-tolil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-benzoico
II-55:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-56:	Ácido 4-[9-cloro-7-(4-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-57:	Ácido 4-[9-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-58:	Ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-59:	Ácido 4-[10-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-60:	Ácido 4-[10-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-61:	Ácido 4-[10-bromo-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-62:	Ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-10-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-63:	4-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzamida
II-64:	3-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzamida
II-65:	Ácido {3-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-acético
II-66:	2-{3-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-acetamida
II-67:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-bencenosulfónico
II-68:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-bencenosulfonamida
II-69:	4-[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-bencenosulfonamida
II-70:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-amina
II-71:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-72:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-73:	[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-74:	(9-Cloro-7-o-tolil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-75:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
II-76:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-9-isopropil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
II-77:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[10-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
II-78:	[10-Bromo-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-79:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-10-trifluorometil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
II-80:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-10-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
II-81:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-10-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina

II-82:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-11-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
II-83:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amina
II-84:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-amina
II-85:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-hidroxi-benzoico
II-86:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-hidroxi-benzoico
II-87:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dicloro-fenil)-amina
II-88:	[9-Cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)-amina
II-89:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,5-dimetil-fenil)-amina
II-90:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-fenil-amina
II-91:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2,5-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-92:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2,3-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-93:	(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil]-metanona
II-94:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2,5-dimetoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido-[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-95:	4-[7-(2-Fluoro-fenil)-9-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida
II-96:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2,4-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-97:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2,4-difluoro-fenil)-7H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-98:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-dimetilamino-azetidin-1-il)-metanona
II-99:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzamida
II-100:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona-
II-101:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2,4-dimetoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido-[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-102:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
II-103:	(3-Amino-pirrolidin-1-il)-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
II-104:	Éster metílico del ácido 4-[9-cloro-7-(2,3-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-105:	Éster metílico del ácido 4-[9-cloro-7-(2,5-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-106:	Ácido {4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-fosfónico
II-107:	N-{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida
II-108:	N-{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-N-metil-acetamida
II-109:	Ácido 2-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoilamino}-succínico
II-110:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-5H-benzo[c]pirimido-[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-111:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona
II-112:	Ácido 1-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoil}-pirrolidin-2-carboxílico
II-113:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-114:	[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina
II-115:	N-{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-acetamida
II-116:	Ácido 5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-fluoro-benzoico
II-117:	N-(3-Amino-propil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-benzamida
II-118:	Ácido 2-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoilamino}-propiónico
II-119:	Ácido 5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-piridin-2-carboxílico
II-120:	2-{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida
II-121:	Ácido 5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-metoxi-benzoico
II-122:	Ácido 5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-metil-benzoico

II-123:	Ácido 6-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-nicotínico
II-124:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida
II-125:	Ácido 2-cloro-5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-126:	Ácido {4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-acético
II-127:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-trifluorometil-benzoico
II-128:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
II-129:	N-(3-Amino-propil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzamida
II-130:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-metilamino-propil)-benzamida
II-131:	N-(2-Amino-2-metil-propil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzamida
II-132:	Ácido 2-(3,4-(dimetoxi-fenilamino)-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-10-carboxílico
II-133:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-metil-benzoico
II-134:	Ácido 2-cloro-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-135:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-136:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-fluoro-benzoico
II-137:	Ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-138:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
II-139:	[9,10-Dicloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-140:	Ácido 4-[9,10-dicloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-141:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-metoxi-benzoico
II-142:	N-(2-Amino-etil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzamida
II-143:	Ácido 4-(9-cloro-7-fenil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-benzoico
II-144:	[7-(2-Bromo-fenil)-9-cloro-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-145:	2-[4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona
II-146:	Ácido 3-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-147:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamida
II-148:	4-[7-(2-Fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
II-149:	Ácido {3-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-acético
II-150:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida
II-151:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida
II-152:	(9-Cloro-7-fenil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
II-153:	Ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-10-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-154:	(3,4-Dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
II-155:	Ácido 4-[9-cloro-7-(4-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-156:	Ácido 4-[9-cloro-7-(3-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-157:	4-[9-Cloro-7-(3-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
II-158:	4-[9-Cloro-7-(3-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
II-159:	{4-[9-Cloro-7-(3-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-160:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida
II-161:	4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida
II-162:	Ácido 4-[9-cloro-7-(3-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-163:	{3-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

Il-164:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-N-{4-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-165:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-N-{4-[(4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido-[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-166:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-N-{4-[(4-(2-furoil)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-167:	4-{4-[(9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido-[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil}piperazin-1-carboxilato de bencilo
Il-168:	4-{4-[(9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido-[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil}piperazin-1-carboxilato de etilo
Il-169:	Ácido 2-[4-{4-[(9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil}piperazin-1-il]benzoico
Il-170:	2-[4-{4-[(9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil}piperazin-1-il]-N-isopropilacetamida
Il-171:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-N-{4-[(4-(2-pirrolidin-1-iletil)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-172:	N-[2-(aminocarbonil)fenil]-4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}benzamida
Il-173:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-N-{4-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-174:	Ácido 4-{[9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-5H-pirimido-[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoico
Il-175:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-176:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-177:	9-Cloro-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil}fenil]-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-178:	9-Cloro-N-{4-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil]-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-179:	9-Cloro-N-{4-[(3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil]-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-180:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-181:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-metanona
Il-182:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona
Il-183:	{4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona
Il-184:	{4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
Il-185:	4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida
Il-186:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido-[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona
Il-187:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(2-dipropilamino-etil)-piperazin-1-il]-metanona
Il-188:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-metanona
Il-189:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona
Il-190:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
Il-191:	{4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3(S)-metil-piperazin-1-il)-metanona
Il-192:	(3-Amino-azetidin-1-il)-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
Il-193:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-dimetilaminometil-azetidin-1-il)-metanona
Il-194:	{4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3(R)-metil-piperazin-1-il)-metanona
Il-195:	{4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-piperazin-1-il-metanona
Il-196:	(3-Amino-pirrolidin-1-il)-{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
Il-197:	{4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
Il-198:	4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(3-metilamino-propil)-benzamida
Il-199:	{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
Il-200:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-ciclohexanocarboxílico
Il-201:	9-cloro-N-{4-[(4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
Il-202:	N-[amino(imino)metil]-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}benzamida
Il-203:	ácido 3-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoico
Il-204:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[(3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina

II-205:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(3-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-206:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(3-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-207:	N-[2-(aminometil)-1,3-benzoxazol-5-il]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-208:	9-cloro-N-[4-({4-[3-(dietilamino)propil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-209:	9-cloro-N-[4-({4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-210:	9-cloro-N-[4-({4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-211:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-[4-({4-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-212:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-nitrofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-213:	9-cloro-N-(3-cloro-4-[(4-(2-pirrolidin-1-ilet)il)piperazin-1-il]carbonil)fenil]-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-214:	9-cloro-N-(3-cloro-4-[(3-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-215:	9-cloro-N-(3-cloro-4-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil]fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-216:	9-cloro-N-(3-cloro-4-[(3-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-217:	N-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]benceno-1,4-diamina
II-218:	2-cloro-4-[(9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]benzoato de metilo
II-219:	ácido 1-(4-[(9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]benzoil)piperazin-2-carboxílico
II-220:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[(4-(metilamino)piperidin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-221:	N-{4-[(3-aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-222:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(3-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-223:	4-[(9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]-N-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)(imino)metil]benzamida
II-224:	4-[(9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]-N-[imino(piperazin-1-il)metil]benzamida
II-225:	4-[(9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilbenzamida
II-226:	3-[(9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilbenzamida
II-227:	9-cloro-N-(3-[(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-228:	9-cloro-N-(3-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-229:	9-cloro-N-(3-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-230:	N-(4-[(3-(aminometil)azetidin-1-il)carbonil]fenil)-9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-231:	9-cloro-N-(3-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-232:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-[(3-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-233:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-234:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[(3-(metilamino)azetidin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-235:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-[(3-(metilamino)azetidin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-236:	4-[(9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]benzonitrilo
II-237:	4-[(9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]-N-[(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(imino)metil]benzamida
II-238:	4-[(9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]-N-[(3,5-metilpiperazin-1-il)(imino)metil]benzamida
II-239:	N-{4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-240:	N-{4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-241:	N-{4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-242:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-[(4-(metilamino)piperidin-1-il)carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-243:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-[4-(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-244:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)(imino)metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-245:	N-(4-{9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il}amino)fenil)guanidina

II-246:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]benzamida
II-247:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida
II-248:	4-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)piperazin-2-carboxilato de metilo
II-249:	ácido 2-[(4-carboxifenil)amino]-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-9-carboxílico
II-250:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-251:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[[3,5-dimetilpiperazin-1-il](imino)metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-252:	N-(2-aminoetil)-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metilbenzamida
II-253:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-254:	4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]benzamida
II-255:	4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida
II-256:	ácido 7-(2-fluorofenil)-2-[[3-metoxifenil]amino]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-9-carboxílico
II-257:	N-(3-aminopropil)-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metilbenzamida
II-258:	ácido 2-cloro-5-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-259:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)azetidin-1-il](imino)metil]benzamida
II-260:	N-(2-amino-2-metilpropil)-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzamida
II-261:	4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metil-N-[3-(metilamino)propil]benzamida
II-262:	N-{4-[[3-aminopiperidin-1-il]carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-263:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-[[3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-264:	N-(3-aminopropil)-4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metilbenzamida
II-265:	N-(2-aminoetil)-4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metilbenzamida
II-266:	ácido 4-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)piperazin-2-carboxílico
II-267:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[[3-(dimetilamino)azetidin-1-il](imino)metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-268:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-{imino[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-269:	9-cloro-N-(4-cloro-3-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-270:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-271:	N-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]-N-pirimidin-2-ilbenceno-1,4-diamina
II-272:	ácido 4-[[9-(3-aminoprop-1-in-1-il)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-273:	9-bromo-7-(2,6-difluorofenil)-N-(3-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-274:	ácido 4-[[9-bromo-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-275:	7-(2,6-difluorofenil)-N-(3-metoxifenil)-9-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-in-1-il)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-276:	9-(3-aminoprop-1-in-1-il)-7-(2,6-difluorofenil)-N-(3-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-277:	ácido 4-[[9-cloro-7-[2-(trifluorometil)fenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-278:	N-{4-[[3-aminoazetidin-1-il]carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-279:	ácido 4-[[9-cloro-7-piridin-2-il-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-280:	N-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida
II-281:	9-cloro-N-(4-cloro-3-[[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-282:	9-cloro-N-(4-cloro-3-[[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-283:	2-cloro-5-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]benzamida
II-284:	N{4-[[3-aminopirrolidin-1-il](imino)metil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-285:	2-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]fenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol
II-286:	N-{4-[[3-aminoazetidin-1-il]carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina

II-287:	<i>N</i> -{4-[(aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-[2-(trifluorometil)fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-288:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-289:	<i>N</i> -{4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-[2-(trifluorometil)fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-290:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-291:	9-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-{[3-(metilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-292:	<i>N</i> -{3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-4-clorofenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-293:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-294:	4-amino-1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo
II-295:	ácido 4-amino-1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil)piperidin-4-carboxílico
II-296:	<i>N</i> -{4-[(3-aminoazetidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-[2-(trifluorometil)fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-297:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil)-7-[2-(trifluorometil)fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-298:	<i>N</i> -{4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-299:	<i>N</i> -{4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-300:	2-amino-4-{[4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil]amino}butanoato de etilo
II-301:	ácido 4-{[9-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoico
II-302:	9-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-303:	7-(2-fluorofenil)-2-{[3-metoxifenil]amino}- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-(metilamino)propil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-9-carboxamida
II-304:	<i>N</i> -{4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-305:	<i>N</i> -{4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-306:	ácido 2-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico
II-307:	<i>N</i> -(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)-2-(dimetilamino)acetamida
II-308:	2-amino- <i>N</i> -(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)-2-metilpropanamida
II-309:	(2 <i>R</i>)-4-amino-2-{[4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil]amino}butanoato de etilo
II-310:	4-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil)- <i>N</i> -metilpiperazin-2-carboxamida
II-311:	7-(2-fluorofenil)-2-{[3-metoxifenil]amino}- <i>N</i> -(3-morfolin-4-ilpropil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-9-carboxamida
II-312:	9-{[3,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-313:	9-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-314:	2-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxilato de etilo
II-315:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-316:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-317:	4-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil)piperazin-2-carboxamida
II-318:	<i>N</i> -{4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]-3-clorofenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-319:	<i>N</i> -(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,9- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)piperidin-4-carboxamida
II-320:	ácido 4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{metil[2-(metilamino)etil]amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoico
II-321:	9-cloro-7-(2,4-difluorofenil)- <i>N</i> -{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-322:	9-cloro-7-(2,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -{4-[(3,5-dimetilpiperazin-2-il)carbonil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-323:	9-cloro-7-(2-cloro-(trifluorofenil)- <i>N</i> -{4-[(3-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-324:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-325:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-326:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-327:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina

II-328:	9-cloro- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifenil)-7-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-329:	9-cloro-7-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -{4-[(3-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-330:	9-cloro- <i>N</i> -{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(2-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-331:	9-cloro-7-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{4-(metilamino)piperidin-1-il}carbonil)fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-332:	9-cloro-7-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{3-(metilamino)pirrolidin-1-il}carbonil)fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-333:	9-cloro-7-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{3-(metilamino)piperidin-1-il}carbonil)fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-334:	4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-335:	ácido 4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{metil[3-(metilamino)propil]amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoico
II-336:	4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{metil[3-(metilamino)propil]amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-337:	1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)etanona
II-338:	<i>N</i> -[3-(3-aminoprop-1-in-1-il)fenil]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-339:	4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{(2-hidroxietil)amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-340:	4-{[7-2-{(2-aminoetil)amino}-6-fluorofenil]-9-cloro-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-341:	4-amino-1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil)- <i>N</i> -metilpiperidin-4-carboxamida
II-342:	4-{[9-cloro-7-(2-{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}-6-fluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-343:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -{3-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-344:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-yodofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-345:	4-{[9-cloro-7-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-6-fluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-346:	4-{[9-cloro-7-(2-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}-6-fluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-347:	4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{metil[2-(metilamino)etil]amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-348:	4-{[7-2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-fluorofenil]-9-cloro-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-349:	7-(2-fluorofenil)-2-{[3-metoxifenil]amino}- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[2-(metilamino)etil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-9-carboxamida
II-350:	4-amino-1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}benzoil)piperidin-4-carboxamida
II-351:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-{3-(metilamino)azetidin-1-il}carbonil)fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-352:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-353:	ácido 7-(2,6-difluorofenil)-2-{[3-metoxifenil]amino}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-9-carboxílico
II-354:	4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-(metilamino)fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
II-355:	2-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metil-1,3-tiazol-4-carboxamida
II-356:	<i>N</i> -1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-357:	ácido 7-(2,6-difluoropenil)-2-{[4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-9-carboxílico
II-358:	3-amino-1-(3-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)propan-1-ona
II-359:	1-(3-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ona
II-360:	ácido 2-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}-1,3-tiazol-4-carboxílico
II-361:	2-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo
II-362:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-363:	2-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo
II-364:	ácido 2-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}-1,3-oxazol-5-carboxílico
II-365:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>R</i>)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-366:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[(2 <i>R</i>)-2-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-367:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{3-(metilamino)pirrolidin-1-il}carbonil)-1,3-tiazol-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-368:	ácido 2-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}-1,3-oxazol-4-carboxílico

II-369:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{5-[(3,5-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3-oxazol-2-il}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-370:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{5-[(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)carbonil]-1,3-oxazol-2-il}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-371:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5-metil-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-372:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[3-(dimetilamino)propil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-373:	N-[3-(3-aminopropil)fenil]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-374:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3-oxazol-2-il}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-375:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)carbonil]-1,3-oxazol-2-il}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-376:	7-(2,6-difluorofenil)-2-[(4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)amino]-N-metil-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-9-carboxamida
II-377:	ácido 2-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-9-carboxílico
II-378:	1-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)-N-metil-4-(metilamino)piperidin-4-carboxamida
II-379:	N-{4-[(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-380:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-381:	1-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)-4-(metilamino)piperidin-4-carboxamida
II-382:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,3,5-trimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-383:	N-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il-4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-metilbenzamida
II-384:	N-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il-4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzamida
II-385:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-hidroxibenzamida
II-386:	N-{4-[(aminooxi)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-387:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-7H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-388:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2,3-difluorofenil)-7H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-389:	3-amino-1-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)-N-metilpirrolidin-3-carboxamida
II-390:	3-amino-1-(2-cloro-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)pirrolidin-3-carboxamida
II-391:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-392:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-(8-metil-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida
II-393:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3-(dimetilamino)-3-metilpirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-394:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-395:	ácido 2-cloro-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-396:	4-amino-1-(2-cloro-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida
II-397:	4-amino-1-(2-cloro-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida
II-398:	ácido 4-[(9-metoxi-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il)amino]benzoico
II-399:	2-[(4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)amino]-9-metoxi-5,6-dihidro-7H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-7-ona
II-400:	9-metoxi-2-[(4-[(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)carbonil]fenil)amino]-5,6-dihidro-7H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-7-ona
II-401:	ácido 4-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[5,4-c]pirrolo[3,2-e]azepin-2-il)amino]benzoico
II-402:	2-[(4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)amino]-8-metil-5,8-dihidropirimido[5,4-c]pirrolo[3,2-e]azepin-7(6H)-ona
II-403:	2-[(3-metoxifenil)amino]-8-metil-5,8-dihidropirimido[5,4-c]pirrolo[3,2-e]azepin-7(6H)-ona
II-404:	9-cloro-2-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-5,6-dihidro-7H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-7-ona
II-405:	ácido 4-[[4-amino-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-406:	9-cloro-N-(3-cloro-4-[[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-407:	9-cloro-N-(3-cloro-4-[[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-408:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico

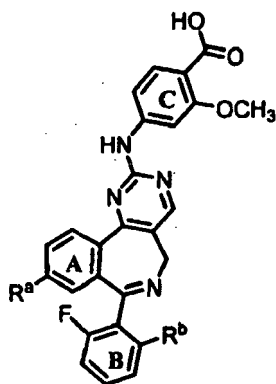
II-409:	9-cloro- <i>N</i> -[4-(1,7-diazaespiro[4,4]non-7-ilcarbonil)fenil]-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-410:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[2-(metilamino)-7-azabicio[2.2.1]hept-7-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-411:	1-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)- <i>N</i> -metil-3-(metilamino)pirrolidin-3-carboxamida
II-412:	1-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)-3-(metilamino)pirrolidin-3-carboxamida
II-413:	1-(2-cloro-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil)- <i>N</i> -metil-3-(metilamino)piperidin-3-carboxamida
II-414:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[3-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-415:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-[[3-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-416:	{2-Cloro-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-metanona
II-417:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-418:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[4-(dimetilamino)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-419:	<i>N</i> -(4-[[4-amino-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]fenil)-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-420:	9-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4-[[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-421:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-[[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-422:	2-Cloro-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-4-metilamino-piperidin-1-il)-metanona
II-423:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-[[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-424:	9-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4-[[3,3,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-425:	<i>N</i> -1-azabicio[2.2.2]oct-3-il-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]-2-fluoro- <i>N</i> -metilbenzamida
II-426:	<i>N</i> -1-azabicio[2.2.2]oct-3-il-4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]- <i>N</i> -metilbenzamida
II-427:	<i>N</i> -8-azabicio[3.2.1]oct-3-il-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]- <i>N</i> -metilbenzamida
II-428:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[3-(metilamino)-8-azabicio[3.2.1]oct-8-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-429:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-[[3-(metilamino)-8-azabicio[3.2.1]oct-8-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-430:	ácido 4-[[7-(2,6-difluorofenil)-9-metil-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>c</i>]tieno[2,3- <i>e</i>]azepin-2-il]amino]benzoico
II-431:	7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[3,3,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>c</i>]tieno[2,3- <i>e</i>]azepin-2-amina
II-432:	<i>N</i> -(4-[[3-amino-3-metilpirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-10-metil-5,10-dihidropirimido[5,4- <i>c</i>]pirrolo[2,3- <i>e</i>]azepin-2-amina
II-433:	7-(2,6-difluorofenil)-9-metil- <i>N</i> -(4-[[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-amina
II-434:	4-(2,6-difluorofenil)-2-metil- <i>N</i> -(4-[[3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-6 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>c</i>][1,3]tiazolo[4,5- <i>e</i>]azepin-9-amina
II-435:	<i>N</i> -(4-[[3-amino-3-metilpirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5,9-dihidropirimido[5,4- <i>c</i>]pirrolo[3,4- <i>e</i>]azepin-2-amina
II-436:	ácido 4-[[4-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1,6-dihidropirazolo[4,3- <i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-9-il]amino]benzoico
II-437:	metilamida del ácido 1-(4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-2-metil-6 <i>H</i> -3-tia-5,8,10-triaza-benzo[<i>e</i>]azulen-9-ilamino]-benzoil)-4-dimetilamino-piperidin-4-carboxílico
II-438:	4-(4-[[7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -furo[3,2- <i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]amino]benzoil)- <i>N</i> -metilpiperazin-2-carboxamida
II-439:	4-(4-[[4-(2,6-difluorofenil)-6 <i>H</i> -isoxazolo[4,5- <i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-9-il]amino]benzoil)- <i>N</i> -metilpiperazin-2-carboxamida
II-440:	4-(2,6-difluorofenil)-9-[[4-[[3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-3,6-dihidroimidazo[4,5- <i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2(1 <i>H</i>)-ona
II-441:	2-amino- <i>N</i> -(3-[[7-(2,6-difluorofenil)-8,10-dimetil-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>c</i>]tieno[3,4- <i>e</i>]azepin-2-il]amino]fenil)- <i>N</i> ,2-dimetilpropanamida
II-442:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-[[2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]oxi]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-443:	4-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]fenil)- <i>N</i> -metil-1-(metilamino)ciclohexanocarboxamida
II-444:	7-(3-[[7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-metoxi-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]fenil)-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-6-ona

II-445:	9-cloro- <i>N</i> -[4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonil)fenil]-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-446:	1-(3-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino]fenil)-3,5,5-trimetilpiperazin-2-ona
II-447:	9-cloro- <i>N</i> -[4-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)fenil]-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-448:	<i>N</i> -[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-449:	<i>N</i> -[4-(2,5-diazaespiro[3.4]oct-2-ilcarbonil)fenil]-7-(2,6-difluorofenil)-10-metil-5 <i>H</i> -isotiazolo[5,4- <i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-amina
II-450:	4-(2,6-difluorofenil)-1-metil-9-[[4-[[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil]amino]-1,6-dihidro-2 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>c</i>][1,3]tiazolo[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ona
II-451:	4-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5- <i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-9-amina
II-452:	ácido 4-[[7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -[1]benzofuro[2,3- <i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]amino]benzoico
II-453:	7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -[4-[[3,3,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil]fenil]-8,9,10,11-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4',3':4,5]tieno[3,2- <i>j</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-amina
II-454:	9-bromo-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -[4-[[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil]-5,8-dihidropirimido[5,4- <i>c</i>]pirrolo[3,2- <i>e</i>]azepin-2-amina
II-455:	7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(3-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-5,12-dihidropirimido[4',5':5,6]azepino[4,3- <i>b</i>]indol-2-amina
II-456:	1-(4-[[7-(2,6-difluorofenil)-9,10-dimetil-5,8-dihidropirimido[5,4- <i>c</i>]pirrolo[3,2- <i>e</i>]azepin-2-il]amino]benzoil)-3-(metilamino)pirrolidin-3-carboxamida
II-457:	{3-[9-Cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido-[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-458:	[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(2-metilaminometil-benzotiazol-6-il)-amina
II-459:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-isopropoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-460:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-isopropoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-461:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-etoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-462:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-etoxi-6-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-463:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metil-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-464:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-trifluorometoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-465:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-trifluorometoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-466:	Ácido 4-[9-cloro-7-(3-fluoro-2-trifluorometoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-467:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2,3-dimetoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-468:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-isobutil-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-469:	Ácido 4-(7-benzofuran-2-il-9-cloro-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino)-benzoico
II-470:	Ácido 4-[9-cloro-7-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-471:	Ácido 4-[9-cloro-7-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-472:	Ácido 4-(9-cloro-7-tiofen-2-il-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino)-benzoico
II-473:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-474:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-etinil-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-475:	Ácido 4-[7-(2-aminometil-fenil)-9-cloro-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-476:	Ácido 4-[9-cloro-7-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-477:	Ácido 4-[9-cloro-7-(3-metoxi-piridin-2-il)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-478:	Ácido 4-[8-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-479:	Ácido 4-[8-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-480:	Ácido 4-[11-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-481:	Ácido 4-[11-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-482:	Ácido 6-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-piridazin-3-carboxílico
II-483:	Ácido 2-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxílico

II-484:	Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-5H-benzo[c]pirimido-[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-485:	Ácido 4-[4-aminometil-9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido-[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
II-486:	Ácido 4-(9-aminometil-7-fenil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-benzoico
II-487:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-N-[4-[(2-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-488:	4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3-[(dimetilamino)metil]azetidin-1-il](imino)metil]benzamida
II-489:	4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[imino(piperazin-1-il)metil]benzamida
II-490:	4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[imino(3-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
II-491:	4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]benzamida
II-492:	4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[imino(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
II-493:	4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3,5-dimetilpiperazin-1-il](imino)metil]benzamida
II-494:	1-[[4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil]amino](imino)metil]pirrolidin-3-carboxamida
II-495:	1-[[4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoil]amino](imino)metil]piperidin-3-carboxamida
II-496:	4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[4-[(ciclopropilcarbonil)amino]piperidin-1-il](imino)metil]benzamida
II-497:	9-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[(dimetilamino)(imino)metil]benzamida
II-498:	N-[[4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]fenil]amino](imino)metil]ciclopropanocarboxamida
II-499:	N-[[4-[[9-Cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]fenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentanocarboxamida
II-500:	Ácido 4-[(9-cloro-7-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5H-pirimido-[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)benzoico
II-501:	Ácido 4-[[9-cloro-7-(2,6-diclorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-502:	Ácido 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metilfenil)-5H-pirimido-[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-503:	Ácido 4-[[7-(2-bromo-6-clorofenil)-9-cloro-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]benzoico
II-504:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-[4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-3-fluorofenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-505:	4-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3,5-dimetilpiperazin-1-il](imino)metil]-N-metilbenzamida
II-506:	4-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)azetidin-1-il](imino)metil]-N-metilbenzamida
II-507:	3-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3,5-dimetilpiperazin-1-il](imino)metil]benzamida
II-508:	3-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]benzamida
II-509:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-[3-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-4-fluorofenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-amina
II-510:	N-[[4-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]fenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentanocarboxamida
II-511:	N-[[4-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-2-fluorofenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentanocarboxamida
II-512:	N-[[5-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-2-fluorofenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentanocarboxamida
II-513:	N-(4-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)fenil]-3,5-dimetilpiperazin-1-carboximidamida
II-514:	4-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]-N-metilbenzamida
II-515:	N-(3-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)fenil]-3,5-dimetilpiperazin-1-carboximidamida
II-516:	N-(3-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)fenil)-N,3,5-trimetilpiperazin-1-carboximidamida
II-517:	3-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)azetidin-1-il](imino)metil]benzamida
II-518:	N-(5-[[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-fluorofenil)-N,3,5-trimetilpiperazin-1-carboximidamida

II-519:	<i>N</i> -[[(3-{[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido-[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)amino](amino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentanocarboxamida
II-520:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -[3-{(3,5-dimetilpiperazin-1-il)(imino)metil}fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-521:	<i>N</i> -4-{[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}fenil)- <i>N</i> ,3,5-trimetilpiperazin-1-carboximidamida
II-522:	<i>N</i> -4-{[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}-2-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboximidamida
II-523:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -[4-{(3,5-dimetilpiperazin-1-il)(imino)metil}-3-fluorofenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-524:	5-{[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-il]amino}-2-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -isoindol-1,3(2 <i>H</i>)-diona
II-525:	<i>N</i> -[2-(Aminometil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-526:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -[2-{(metilamino)metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-527:	9-Cloro- <i>N</i> -[2-{(dimetilamino)metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-7-(2-fluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-528:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -[2-{(metilamino)metil}-1,3-benzotiazol-6-il]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-529:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -[2-{(metilamino)metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-530:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -[2-{(metilamino)metil}-1,3-benzoxazol-6-il]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-531:	9-Cloro-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -[2-{(metilamino)metil}-1,3-benzoxazol-6-il]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-532:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -[3-{(3,5-dimetilpiperazin-1-il)(imino)metil}-4-fluorofenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-533:	9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -[2-{(metilamino)metil}-1,3-benzotiazol-6-il]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzoazepin-2-amina
II-534:	{3-[9-Cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
II-535:	3-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-metil-pentil)-benzamida

En algunas realizaciones, el inhibidor de cinasas Aurora está representado por la fórmula (III):



(III)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- en la que:
- 10 R^a se selecciona del grupo que consiste en grupo alifático C_{1-3} , grupo fluoroalifático C_{1-3} , $-R^1$, $-T-R^1$, $-R^2$ y $-T-R^2$;
- T es una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituida con fluoro;
- R^1 es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 15 R^2 se selecciona del grupo que consiste en halo, $-C\equiv C-R^3$, $-CH=CH-R^3$, $-N(R^4)_2$ y $-OR^5$;
- R^3 es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 20 cada R^4 es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S;

R⁵ es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^b se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro, -CH₃, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃ y -OCH₂CF₃.

5 En algunas realizaciones, R¹ es un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, grupo alifático C₁₋₃ y grupo fluoroalifático C₁₋₃. En determinadas realizaciones, R¹ es un anillo de fenilo, furilo, pirrolidinilo o tienilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, grupo alifático C₁₋₃ y grupo fluoroalifático C₁₋₃.

10 En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno, grupo alifático C₁₋₃, grupo fluoroalifático C₁₋₃ o -CH₂-OCH₃.

En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, grupo alifático C₁₋₃ o grupo fluoroalifático C₁₋₃.

15 En determinadas realizaciones, R^a es halo, grupo alifático C₁₋₃, grupo fluoroalifático C₁₋₃, -OH, -O(grupo alifático C₁₋₃), -O(grupo fluoroalifático C₁₋₃), -C≡C-R³, -CH=CH-R³ o un anillo de pirrolidinilo, tienilo, furilo o fenilo opcionalmente sustituido, en los que R³ es hidrógeno, grupo alifático C₁₋₃, grupo fluoroalifático C₁₋₃ o -CH₂-OCH₃. En determinadas realizaciones particulares, R^a se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, grupo alifático C₁₋₃, grupo fluoroalifático C₁₋₃, -OCH₃, -OCF₃, -C≡C-H, -C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂OCH₃, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, *N*-metilpirrolidinilo, tienilo, metiltienilo, furilo, metilfurilo, fenilo, fluorofenilo y tolilo.

20

La tabla 2 proporciona los nombres químicos para ejemplos específicos de compuestos de fórmula (III).

Tabla 2. Ejemplos de compuestos de fórmula (III)

	Nombre químico
III-1	ácido 4-([9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-2	ácido 4-([9-etinil-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-3	ácido 4-([9-cloro-7-(2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-4	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-5	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-(4-metil-3-tienil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-6	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-(3-metil-2-furil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-7	ácido 4-([9-etinil-7-(2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-8	ácido 4-([9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-9	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-(2-metilfenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-10	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-prop-1-in-1-il-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-11	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-vinil-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-12	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-13	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-14	ácido 4-([9-cloro-7-(2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-15	ácido 4-([9-cloro-7-(2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-16	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-(2-furil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-17	ácido 4-([9-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico
III-18	ácido 4-([7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-fenil-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico

25

En una realización, el compuesto de fórmula (III) es ácido 4-([9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización particular, el compuesto de fórmula (III) es 4-([9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino)-2-metoxibenzoato de sodio.

30

En los métodos de la presente invención puede usarse cualquier anticuerpo que pueda unirse al antígeno CD20. Los anticuerpos que se unen al antígeno CD20 incluyen, por ejemplo: C2B8 (rituximab; RITUXAN®) (patente estadounidense n.º 5.736.137); el anticuerpo murino 2138 marcado con itrio-[90] denominado Y2B8 (patente estadounidense n.º 5.736.137, incorporada expresamente al presente documento como referencia); IgG2a murina 131 opcionalmente marcada con 1311 para generar el anticuerpo 1311-B1 (BEXXARTM®) (patente estadounidense

35

n.º 5.595.721, incorporada expresamente al presente documento como referencia); anticuerpo monoclonal murino 1F5 (Press *et al.* Blood 69(2): 584-591 (1987)); anticuerpo 2H7 quimérico (patente estadounidense n.º 5.677.180); y anticuerpos monoclonales L27, G28-2, 93-1 133, B-Cl o NU-B2 disponibles de International Leukocyte Typing Workshop (Valentine *et al.*, en: Leukocyte Typing III (McMichael, Ed., pág. 440, Oxford University Press (1987))).

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD20 es rituximab. Rituximab es un anticuerpo monoclonal murino/humano quimérico diseñado por ingeniería genética. Rituximab es una inmunoglobulina kappa, IgG, que contiene secuencias de región variable de cadena ligera y pesada murina y secuencias de región constante humana. Rituximab tiene una afinidad de unión por el antígeno CD20 de aproximadamente 8,0 nM. Está disponible comercialmente, por ejemplo, de Genentech (South San Francisco, CA).

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD20 usado en la presente invención puede administrarse junto con agentes quimioterápicos/combinaciones convencionales, tales como, por ejemplo, régimen de quimioterapia con CHOP, que es un régimen que consiste en la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona. Rituximab se ha aprobado en combinación con quimioterapia con CHOP para el tratamiento de determinados tipos de linfomas y esta combinación se ha llegado a conocer como quimioterapia con RCHOP.

Los compuestos de formulas (I), (II) y (III), así como los compuestos dados a conocer, por ejemplo, en los documentos WO 05/111039, US 2005/0256102, US 2007/0185087, WO 08/021038, US 2008/0045501, WO 08/063525, US 2008/0167292, WO 07/113212, EP1644376, US 2005/0032839, WO 05/005427, WO 06/070192, WO 06/070198, WO 06/070202, WO 06/070195, WO 06/003440, WO 05/002576, WO 05/002552, WO 04/071507, WO 04/058781, WO 06/055528, WO 06/055561, WO 05/118544, WO 05/013996, WO 06/036266, US 2006/0160874, US 2007/0142368, WO 04/043953, WO 07/132220, WO 07/132221, WO 07/132228, WO 04/00833 y WO 07/056164, son inhibidores de cinasa Aurora. Los compuestos pueden someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo* para determinar su capacidad para unirse a y/o inhibir una cinasa Aurora. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos para determinar la inhibición de la capacidad de una cinasa Aurora para fosforilar una proteína o un péptido sustrato. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del compuesto para unirse a una cinasa Aurora. La unión de inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/cinasa Aurora y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión de inhibidor puede determinarse realizando un experimento de competencia en el que se incuban nuevos inhibidores con cinasa Aurora unida a un radioligando conocido. Los compuestos también pueden someterse a ensayo para determinar su capacidad para afectar a las funciones celulares o fisiológicas mediadas por la actividad de cinasas Aurora. En la técnica se conocen ensayos para determinar cada una de estas actividades.

Por tanto, en otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir el crecimiento celular / la proliferación celular que comprende poner en contacto una célula con un inhibidor de cinasas Aurora en combinación con un anticuerpo anti-CD20, tal como, por ejemplo, rituximab. En otra realización, la invención proporciona un método para inhibir el crecimiento celular / la proliferación celular que comprende poner en contacto una célula con un inhibidor de cinasas Aurora en quimioterapia con RCHOP de combinación.

Preferiblemente, el método según la invención provoca una inhibición de la proliferación celular de las células con las que entra en contacto. La frase "inhibir la proliferación celular" se usa para indicar la capacidad de un inhibidor de cinasa Aurora y/o anticuerpo anti-CD20 para inhibir el número de células o el crecimiento celular en células con las que entra en contacto en comparación con células que no entran en contacto con el inhibidor y/o anticuerpo. Puede realizarse una evaluación de la proliferación celular contando células usando un contador de células o mediante un ensayo de la viabilidad celular, por ejemplo, un ensayo de BrdU, MTT, XTT o WST. Cuando las células están en un crecimiento sólido (por ejemplo, un órgano o tumor sólido), tal evaluación de la proliferación celular puede realizarse midiendo el crecimiento, por ejemplo, con un calibre, y comparando el tamaño del crecimiento de células con las que entra en contacto con el de células con las que no entra en contacto.

Preferiblemente, el crecimiento de células que entran en contacto con un inhibidor de cinasas Aurora y un anticuerpo anti-CD20 se retarda en al menos aproximadamente el 50% en comparación con el crecimiento de células con las que no entra en contacto. En diversas realizaciones, la proliferación celular de células con las que entra en contacto se inhibe en al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 90% o al menos aproximadamente el 95% en comparación con células con las que no entra en contacto. En algunas realizaciones, la frase "inhibir la proliferación celular" incluye una reducción del número de células con las que entra en contacto, en comparación con células con las que no entra en contacto. Por tanto, un inhibidor de cinasa Aurora y/o un anticuerpo anti-CD20 que inhibe la proliferación celular en una célula con la que entra en contacto puede inducir que la célula con la que entra en contacto experimente un retardo del crecimiento, experimente una detención del crecimiento, experimente muerte celular programada (es decir, apoptosis) o experimente muerte celular necrótica.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende i) un inhibidor de cinasas Aurora; y ii) un anticuerpo anti-CD20. En algunas realizaciones el inhibidor de cinasas Aurora se selecciona del grupo que consiste en i) los compuestos de formulas (I), (II) y (III); ii) los compuestos dados a conocer, por ejemplo, en los documentos WO 05/111039, US 2005/0256102, US 2007/0185087, WO 08/021038, US 2008/0045501, WO 08/063525, US 2008/0167292, WO 07/113212, EP1644376, US 2005/0032839, WO 05/005427, WO 06/070192, WO

06/070198, WO 06/070202, WO 06/070195, WO 06/003440, WO 05/002576, WO 05/002552, WO 04/071507, WO 04/058781, WO 06/055528, WO 06/055561, WO 05/118544, WO 05/013996, WO 06/036266, US 2006/0160874, US 2007/0142368, WO 04/043953, WO 07/132220, WO 07/132221, WO 07/132228, WO 04/00833 y WO 07/056164; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Si se usa una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor de cinasas Aurora en estas composiciones, la sal se deriva preferiblemente de una base o un ácido orgánico o inorgánico. Para revisiones de sales adecuadas véanse, por ejemplo, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Los ejemplos no limitativos de sales de adición de ácido adecuadas incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales de adición de base adecuadas incluyen, sin limitación, sales de amonio, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, *t*-butilamina, etilendiamina, etanolamina y colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etcétera.

Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De ese modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para referirse a un material que es compatible con un sujeto receptor, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, y es adecuado para suministrar un agente activo al sitio diana sin terminar con la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, si los hay, asociados con el portador preferiblemente son acordes con una razón riesgo/beneficio razonable para el uso pretendido del agente activo.

Los términos "portador", "adyuvante" o "vehículo" se usan de manera intercambiable en el presente documento, e incluyen todos y cada uno de los disolventes, diluyentes y otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 da a conocer diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en tanto que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como que produzca cualquier efecto biológico indeseable o interaccione de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, agua libre de pirógenos, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio y sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa, sacarosa, almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, goma tragacanto en polvo; malta, gelatina, talco, excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, aceites tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol, ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar, ácido alginico, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcoholes tales como etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico y glicerol, ciclodextrinas, lubricantes tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, hidrocarburos del petróleo tales como aceite mineral y vaselina. También pueden estar presentes agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes en la composición, según el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden fabricarse mediante métodos bien conocidos en la técnica tales como procedimientos convencionales de granulación, mezclado, disolución, encapsulación, liofilización o emulsiónamiento, entre otros. Pueden producirse composiciones en diversas formas, incluyendo gránulos,

precipitados o materiales particulados, polvos, incluyendo polvos liofilizados, secado en secador rotatorio o secados por pulverización, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o disoluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente disolventes, diluyentes y otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, tensioactivos, modificadores del pH, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, estabilizadores y conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada.

Según una realización preferida, las composiciones de esta invención se formulan para su administración farmacéutica a un mamífero, preferiblemente un ser humano. Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intravenosa o subcutánea. Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para ser de acción inmediata, de liberación rápida o de acción prolongada. Todavía adicionalmente, pueden administrarse compuestos mediante un medio local en vez de sistémico, tal como administración (por ejemplo, mediante inyección) en un sitio de tumor.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, ciclodextrinas, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahydrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, según la técnica conocida usando agentes de suspensión y agentes de dispersión o humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, disolución de cloruro de sodio isotónica y según la U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles fijos como medio de suspensión o disolvente. Con este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de productos inyectables. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. Las composiciones formuladas para administración parenteral pueden inyectarse mediante inyección en bolo o mediante pulso sincronizado, o pueden administrarse mediante infusión continua.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la razón de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

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

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes

tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes tales como fosfatos o carbonatos.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberan el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberan el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. Se mezcla el componente activo en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según pueda requerirse. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, gotas para los ojos y colirios están dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de la tasa o bien dispersando el compuesto en un gel o matriz polimérica.

La formulación de un anticuerpo o fragmento que va a administrarse variará según la vía de administración y la formulación (por ejemplo, disolución, emulsión, cápsula) seleccionadas. Una composición farmacéutica apropiada que comprende un anticuerpo o fragmento funcional de mismo que va a administrarse, puede prepararse en un vehículo o portador fisiológicamente aceptable. También puede usarse una mezcla de anticuerpos y/o fragmentos. Para disoluciones o emulsiones, los portadores adecuados incluyen, por ejemplo, disoluciones, emulsiones o suspensiones acuosas o alcohólicas/acuosas, incluyendo solución salina y medios tamponados. Los vehículos parenterales pueden incluir disolución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, solución de Ringer lactato o aceites fijos. El experto en la técnica conoce una variedad de portadores acuosos apropiados, incluyendo agua, agua tamponada, solución salina tamponada, polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido), disolución de dextrosa y glicina. Los vehículos intravenosos pueden incluir diversos aditivos, conservantes o agentes de reposición de líquidos, nutrientes o electrolitos (véase, de manera general, Remington's Pharmaceutical Science, 16ª edición, Mack, Ed. 1980). Las composiciones pueden contener opcionalmente sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes de tamponamiento y ajuste del pH y agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y lactato de sodio. Los anticuerpos y fragmentos de esta invención pueden liofilizarse para su almacenamiento y reconstituirse en un portador adecuado antes de su uso según técnicas de liofilización y reconstitución conocidas en la técnica. La concentración óptima del/de los principio(s) activo(s) en el medio elegido puede determinarse empíricamente, según procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica, y dependerá de la formulación farmacéutica final deseada. Para inhalación, el anticuerpo o fragmento puede solubilizarse y cargarse en un dispensador adecuado para la administración (por ejemplo, un atomizador, nebulizador o dispensador de aerosol a presión).

El anticuerpo o fragmento puede administrarse en una única dosis o en múltiples dosis. La dosificación puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica y depende, por ejemplo, del anticuerpo o fragmento elegido, de la edad, sensibilidad y tolerancia a fármacos del sujeto, y del bienestar general. Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, tales como anticuerpos humanos, humanizados y quiméricos y fragmentos de unión a antígeno, a menudo pueden administrarse con menos frecuencia que otros tipos de compuestos terapéuticos. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un anticuerpo puede oscilar entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 5 ó 10 mg/kg administrados cada día, cada semana, cada dos semanas o cada mes.

La presente invención proporciona nuevas terapias de combinación para el tratamiento de tumores malignos hematológicos. Tal como se usa en el presente documento, el término “tumores malignos hematológicos” incluye cualquier tumor maligno asociado con células en el torrente sanguíneo; la médula ósea; y el sistema linfático incluyendo en el hígado, bazo y ganglios linfáticos. Los ejemplos no limitativos de tumores malignos hematológicos incluyen linfomas de células B y T y leucemias. Los ejemplos no limitativos de linfomas de células B y T incluyen, por ejemplo, linfoma no Hodgkin (NHL) de grado bajo/folicular, NHL linfocítico pequeño (SL), leucemia prolinfocítica T o B, NHL de células B grandes difuso, linfomas de células T periféricos, linfoma de células del manto, linfomas de zona marginal, linfoma linfoblástico de células B o T, linfoma de Burkitt, linfoma de tiroides primario, macroglobulinemia de Waldenstrom o linfoma linfoplasmocítico. Los ejemplos no limitativos de leucemia incluyen, por ejemplo, leucemia leucocítica crónica, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia monocítica, leucemia mielógena y leucemia promielocítica. Los ejemplos no limitativos de tumores malignos hematológicos incluyen adicionalmente, por ejemplo, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos (MDS), incluyendo anemia resistente al tratamiento (RA), anemia resistente al tratamiento con sideroblastos anillados (RARS), anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos (RAEB) y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos. Debe resultarles claro a los expertos en la técnica que estos estados patológicos tienen con frecuencia nombres diferentes debido a sistemas de clasificación diferentes/cambiantes.

En algunas realizaciones, el tumor maligno hematológico que va a tratarse mediante el método de la invención es uno en el que la actividad de una cinasa Aurora está amplificada y en el que se expresa el antígeno CD20. En algunas realizaciones, el tumor maligno hematológico se selecciona del grupo que consiste en linfoma, leucemia y mieloma múltiple. En determinadas realizaciones, el linfoma se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células B, linfoma no Hodgkin y linfoma de células del manto.

El término “paciente”, tal como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano. En algunas realizaciones, el paciente se ha tratado con un agente, por ejemplo, un inhibidor de cinasas Aurora o un anticuerpo anti-CD20, antes del inicio del tratamiento según el método de la invención. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que corre el riesgo de desarrollar o experimentar una recidiva de un tumor maligno hematológico.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un principio activo (por ejemplo, inhibidor de cinasas Aurora y/o anticuerpo anti-CD20) eficaz para el tratamiento o la profilaxis o la mejora de los síntomas de un tumor maligno hematológico comentado en el presente documento.

Una composición para su uso en el método de la invención puede formularse en una forma de dosificación unitaria por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión “forma de dosificación unitaria” tal como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente diferenciada de agente apropiado para el paciente que va a tratarse. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico encargado dentro del alcance del criterio médico sensato. Una forma de dosificación unitaria para administración parenteral puede estar en ampollas o en recipientes de múltiples dosis.

El inhibidor de cinasas Aurora puede administrarse con el anticuerpo anti-CD20 en una única forma de dosificación o como forma de dosificación separada. Cuando se administra como forma de dosificación separada, el anticuerpo anti-CD20 puede administrarse antes de, al mismo tiempo que o tras la administración del inhibidor de cinasas Aurora de la invención.

Tal como se contempla específicamente en el presente documento, la presente invención incluye los siguientes métodos: un método para tratar a un paciente que padece un tumor maligno hematológico que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con un anticuerpo anti-CD20; un método para tratar a un paciente que padece un tumor maligno hematológico que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con rituximab; un método para tratar a un paciente que padece linfoma que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con un anticuerpo anti-CD20; un método para tratar a un paciente que padece linfoma que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con rituximab; un método para tratar a un paciente que padece leucemia que comprende administrar a dicho paciente una cantidad

terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con un anticuerpo anti-CD20; un método para tratar a un paciente que padece leucemia que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con rituximab; un método para tratar a un paciente que padece mieloma múltiple que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con un anticuerpo anti-CD20; y un método para tratar a un paciente que padece mieloma múltiple que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con rituximab.

En algunas realizaciones particulares, el método de la invención comprende administrar a un paciente que padece un tumor maligno hematológico una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasas Aurora de fórmulas (I), (II) o (III) tal como se definen en el presente documento de manera simultánea o consecutiva (por ejemplo, antes o después de) con rituximab.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un inhibidor de cinasas Aurora para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un tumor maligno hematológico. En otras realizaciones particulares, la invención se refiere al uso de un inhibidor de cinasas Aurora de fórmulas (I), (II) o (III) tal como se definen en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en terapia de combinación con rituximab para el tratamiento de un tumor maligno hematológico.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o las pruebas de la presente invención puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, en el presente documento se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

Ejemplos

Definiciones

ANOVA Análisis de la varianza

Δ AUC diferencia del área bajo la curva

BID dos veces al día

DLBCL linfoma de células B grandes difuso

i.v. intravenoso/por vía intravenosa

MTD dosis máxima tolerada

SCID inmunodeficiencia combinada grave

v.o. por vía oral (por la boca, *per os*)

QD una vez al día

QW o Q7D una vez a la semana

s.c. subcutáneo/por vía subcutánea

TG grupo de tratamiento

TGI inhibición del crecimiento tumoral

Visión general experimental

Los modelos Ly19-Luc, WSU-DLBCL2-Luc y PHTX-22-06 descritos en estos estudios son líneas celulares de DLBCL humano, transfectadas con luciferasa. Se hicieron crecer estos modelos en ratones inmunocomprometidos por vía subcutánea en el costado o diseminados por todo el cuerpo mediante inyección en la vena de la cola. Se administró ácido 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoico (III-1) por vía oral en regímenes de dosificación tanto una vez como dos veces al día y se administró rituximab mediante inyección i.v. QD7X3. Se compararon la eficacia, el crecimiento tumoral y la supervivencia tras el tratamiento de ratones tratados con compuesto III-1 y rituximab como agentes individuales o en combinación.

MODELOS SUBCUTÁNEOS

EJEMPLO 1: Combinación de inhibidor específico de cinasa Aurora A (compuesto III-1) y rituximab en un modelo de linfoma Ly19 subcutáneo que se hizo crecer en ratones SCID hembra.

Visión general experimental

Este es un experimento *in vivo* que analiza el volumen tumoral tras el tratamiento con la combinación de compuesto III-1 y rituximab. Se monitorizó el crecimiento tumoral con calibres de nonio. Se calculó el volumen tumoral medio usando la fórmula $V = W^2 \times L / 2$. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 200 mm³, se aleatorizaron los animales a los ocho grupos de tratamiento siguientes, estando cada cohorte constituida por diez ratones:

- Vehículo
- 3 mg/kg de compuesto III-1 (qd)
- 10 mg/kg de compuesto III-1 (qd)
- 10 mg/kg de compuesto III-1 (bid)
- 10 mg/kg de rituximab (qw)
- 3 mg/kg de compuesto III-1 (qd) + 10 mg/kg de rituximab (qw)
- 10 mg/kg de compuesto III-1 (qd) + 10 mg/kg de rituximab (qw)
- 10 mg/kg de compuesto III-1 (bid) + 10 mg/kg de rituximab (qw)

Se inocularon los animales con $4,0 \times 10^6$ células de la línea celular Ly-19 en el sitio del implante, costado (suspensión celular). Se administraron los compuestos durante 21 días y se midieron los volúmenes tumorales en los días 0, 5, 13, 15, 18 y 21. Tras terminar el tratamiento, siguió evaluándose a los ratones supervivientes en los días 25, 28, 33, 36, 40, 43, 47, 50, 54, 60 y 62.

En este experimento hubo varios criterios de valoración. El objetivo principal fue determinar si la combinación de compuesto III-1 y rituximab era más eficaz en la reducción del volumen tumoral que cualquier tratamiento solo. El segundo criterio de valoración fue evaluar las tasas de nuevo crecimiento tumoral entre los grupos tras completarse el tratamiento.

Metodología estadística

Se realizó un análisis estadístico usando un modelo de regresión lineal de efectos mixtos. Este modelo tiene en cuenta las diferencias en las tendencias de crecimiento tumoral entre muestras de control y tratadas. El modelado estadístico se realizó en dos etapas: ajuste del modelo y selección del modelo. En la primera etapa, se ajustó una familia de modelos de regresión de efectos mixtos estrechamente relacionados a los datos del estudio. Se usaron datos de todos los puntos de tiempo en el estudio, incluyendo ratones que se sacrificaron antes del final del estudio. Se ajustó cada grupo de tratamiento a una línea de tendencia cuadrática para el crecimiento tumoral que consistió en hasta tres términos para el crecimiento tumoral: orden cero (ordenada en el origen), primer orden (pendiente) y segundo orden (curvatura). Entonces se modeló cada tratamiento farmacológico mediante hasta dos términos de interacción, uno que describía la diferencia en la pendiente y el otro que describía la diferencia en la curvatura debido a tratamientos farmacológicos. Además, se tuvo en cuenta la variabilidad específica del ratón incluyendo efectos aleatorios para cada ratón con hasta tres términos: una ordenada en el origen, pendiente o efecto de curvatura específicos del ratón. Se modelaron medidas repetidas del crecimiento tumoral para un ratón dado usando una estructura de covarianza de simetría compuesta.

Se realizó la selección del modelo filtrando en primer lugar los modelos que el algoritmo de ajuste de modelos no podía ajustar de una manera numéricamente estable (específicamente eliminando modelos que demostraron sensibilidad al valor inicial del coeficiente de autocorrelación y aquellos para los que la matriz de varianza-covarianza de efectos aleatorios no era definitivamente positiva). Entonces se seleccionó el modelo de ajuste óptimo usando un criterio estadístico denominado criterio de información bayesiano (BIC), que es una medida de la bondad de ajuste de un modelo que tiene en cuenta el número de parámetros usados por el modelo y la magnitud de los errores residuales (la diferencia entre los valores ajustados y observados). El BIC favorece modelos que son parsimoniosos y que ajustan bien los datos subyacentes.

El procedimiento de ajuste y selección de modelos se realizó dos veces, una vez con los datos originales (sin transformar) y una vez con datos transformados en $\log_{10}$. Una vez completado el procedimiento automatizado de ajuste y selección de modelos, se generaron dos modelos de ajuste óptimo, uno con datos transformados logarítmicamente y otro con datos sin transformar. Entonces un investigador estudió las representaciones gráficas de diagnóstico generadas por los dos modelos estadísticos y eligió uno de ellos como el modelo apropiado para el estudio. Esta elección se realizó basándose en la distribución de los errores residuales así como en su comportamiento con respecto a los valores ajustados. Tendencias obvias en los errores residuales son indicativas de un escaso ajuste de modelo, sugiriendo tendencias restantes en los datos que el modelo no había logrado tener en cuenta.

Una vez seleccionado un modelo estadístico apropiado, se calculó el tamaño del efecto como la diferencia entre las áreas bajo las curvas ajustadas por el modelo (ΔAUC) para grupos tratados y control, con respecto al área bajo la curva ajustada por el modelo para el grupo control. Una ΔAUC de 0 significa que las curvas para los grupos de tratamiento y control eran las mismas, mientras que una ΔAUC negativa indicó inhibición del crecimiento tumoral tras el tratamiento.

Se evaluó la significación de un tamaño del efecto para una comparación por parejas dada usando un análisis de permutación. Durante este procedimiento, se cambió aleatoriamente la asignación de ratones a grupos de tratamiento y control. Se calculó la métrica de ΔAUC para comparaciones entre estos nuevos grupos simulados y se repitió el proceso $\square 2000$ veces. Esto dio lugar a una distribución empírica de los valores de ΔAUC para la hipótesis nula, que establecía que no había diferencia en los valores de ΔAUC entre grupos de tratamiento y control. El valor de p notificado fue la proporción de valores de ΔAUC permutados que eran mayores que la ΔAUC de las asignaciones de grupo originales. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Para estudios de combinación también se notificó una medida de sinergia (además de las medidas de inhibición del crecimiento tumoral para cada rama del ensayo con respecto al control). Para la medida de sinergia, el enfoque y los resultados descritos en el presente documento fueron esencialmente equivalentes, excepto porque el tamaño del efecto se definió de manera diferente y las pruebas de permutación se realizaron sobre cuatro grupos en lugar de dos. El tamaño del efecto para combinaciones se definió como: $\Delta AUC = [AUC_{AxB} - AUC_{ctl} - (AUC_A - AUC_{ctl} + AUC_B - AUC_{ctl})] / AUC_{ctl}$ (donde AxB es el tratamiento de combinación, ctl es el control, y A y B son los agentes usados de manera individual). Una ΔAUC de menos de cero significa que un tratamiento de combinación condujo a una disminución mayor del área bajo la curva que la suma de los tratamientos individuales, lo que indica una inhibición sinérgica del crecimiento tumoral. Se realizaron pruebas de permutación para comparar la diferencia entre control y tratamiento de combinación frente a la diferencia que se habría observado si los tratamientos fueran puramente aditivos. Se proporcionan medidas de sinergia dadas a conocer en el presente documento basándose en cálculos de ΔAUC y basándose en cálculos de TGI. Dado que los cálculos de ΔAUC capturan todo el periodo de tratamiento dentro de un experimento, se considera que tales cálculos son más exhaustivos y más exactos que los cálculos de TGI.

Resultados

En este estudio, todos los animales en todos los grupos de tratamiento soportaron los 21 días de tratamiento.

El volumen tumoral promedio en el grupo de vehículo aumentó casi dieciséis veces desde 180 mm^3 en el día 0 hasta más de 2850 mm^3 en el día 21, y esto dio como resultado un área media bajo la curva de $\log(\text{veces de cambio})$ con respecto al tiempo (AUC) de 12,9. Las AUC, y por tanto los volúmenes tumorales, fueron menores en cada uno de los grupos de tratamiento en comparación con el vehículo (tabla 3a). Los resultados del modelo de regresión lineal revelaron que todas estas diferencias con respecto al grupo de vehículo eran significativas (tabla 3b).

Tabla 3a: Análisis de la eficacia (días 0 a 21)

Tratamiento	Disminución en pct de la AUC con respecto a AUC de vehículo media
Vehículo	---
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd)	22,9
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd)	79,3
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid)	105,6
Rituximab (10 mg/kg)	71,8
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	130,0
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	151,4

Compuesto III-1 (10 mg/kg bid) + rituximab (10 mg/kg)	186,2
---	-------

Cambio en porcentaje promedio del área bajo las curvas de $\log_{10}$ de veces de cambio frente a curvas de día (AUC) con respecto a la AUC media del grupo de vehículo.

Tabla 3b: Análisis de la eficacia (días 0 a 21)

Grupo de tratamiento	Referencia	Valor de p
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd)	Vehículo	<0,01
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd)		<0,01
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid)		<0,01
Rituximab (10 mg/kg)		<0,01
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)		<0,01
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)		<0,01
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid) + rituximab (10 mg/kg)		<0,01
Compuesto III-1 (3 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg)	Compuesto III-1 (3 mg/kg)	<0,01
	Rituximab (10 mg/kg)	<0,01
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	Compuesto III-1 (10 mg/kg qd)	<0,01
	Rituximab (10 mg/kg)	<0,01
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid) + rituximab (10 mg/kg)	Compuesto III-1 (10 mg/kg qd)	<0,01
	Rituximab (10 mg/kg)	<0,01

5

Resumen de resultados de regresión lineal de efectos mixtos.

Los tres grupos de combinación mostraron disminuciones sistemáticas en el volumen tumoral y todos fueron significativamente inferiores a sus agentes individuales respectivos solos. El grupo de compuesto III-1 (3 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg) fue sinérgico, mientras que las otras dos combinaciones fueron aditivas cuando se examinaron valores de AUC (tabla 4). Las tres combinaciones fueron subaditivas cuando se analizó la inhibición del crecimiento tumoral (tabla 5, tabla 6).

10

Tabla 4: Análisis de sinergia (AUC, días 0 a 21)

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza del 95%	Valoración
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	-0,35	(-0,55, -0,25)	Sinérgica
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	0,00	(-0,19, 0,18)	Aditiva
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid) + rituximab (10 mg/kg)	-0,09	(-0,32, 0,14)	Aditiva

15

Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. La valoración se basó en si el intervalo de confianza del 95% incluía el valor 0.

Tabla 5: Inhibición del crecimiento tumoral (día 21)

Tratamiento	Inhibición del crecimiento tumoral en pct con respecto a media del vehículo
Vehículo	---
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd)	54,7
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd)	97,1
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid)	102,2
Rituximab (10 mg/kg)	94,5
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	103,7
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	105,3
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid) + rituximab (10 mg/kg)	105,8

Disminución en porcentaje promedio del crecimiento tumoral con respecto al volumen tumoral medio del grupo de vehículo.

Tabla 6: Análisis de sinergia (inhibición del crecimiento tumoral, día 21)

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza del 95%	Valoración
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	0,46	(0,35, 0,56)	Subaditiva
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	0,86	(0,81, 0,91)	Subaditiva
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid) + rituximab (10 mg/kg)	0,91	(0,86, 0,96)	Subaditiva

5 Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. La valoración se basó en si el intervalo de confianza del 95% incluía el valor 0.

Para determinar si los tumores comenzaban a crecer de nuevo tras terminar el tratamiento, se construyeron modelos de regresión lineal por tramos de efectos mixtos para comparar la pendiente del logaritmo del volumen tumoral entre el día 9 y el día 21 con la pendiente entre los días 21 y 62 (o antes si todos los animales en un grupo murieron). Todos los grupos examinados mostraron aumentos de la pendiente tras el tratamiento que fueron al menos marginalmente significativos (tabla 7), lo que sugiere que los volúmenes tumorales dejaron de contraerse o, en los casos de compuesto III-1 (10 mg/kg qd) y rituximab (10 mg/kg), comenzaron a crecer de nuevo.

Tabla 7: Diferencia en las tasas de crecimiento tumoral

Grupo de tratamiento	Cambio en la pendiente	Valor de p
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd)	0,040	0,05
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid)	0,018	<0,01
Rituximab (10 mg/kg)	0,039	<0,01
Compuesto III-1 (3 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	0,012	0,02
Compuesto III-1 (10 mg/kg qd) + rituximab (10 mg/kg)	0,053	<0,01
Compuesto III-1 (10 mg/kg bid) + rituximab (10 mg/kg)	0,091	<0,01

Se fijó el punto de corte en el día 21. Se calculó el cambio en la pendiente como la pendiente (días 21 a 62) – la pendiente (días 13 a 21). Valores de p < 0,05 indican que la diferencia en la pendiente era significativamente diferente de cero.

Conclusiones

Se investigaron los efectos del compuesto III-1 en combinación con rituximab sobre los volúmenes tumorales en un estudio de xenoinjerto subcutáneo *in vivo*. Se administraron 3 mg/kg de compuesto III-1 administrado en dosis qd, 10 mg/kg de compuesto III-1 administrado en dosis qd y 10 mg/kg de compuesto III-1 administrado en dosis bid tanto como agentes individuales así como en combinación con 10 mg/kg de rituximab. Todos los grupos de tratamiento tuvieron áreas medias bajo las curvas de log(veces de cambio) frente al tiempo significativamente inferiores con respecto al grupo de vehículo durante los primeros 21 días. Adicionalmente, el AUC media del grupo de combinación de 3 mg/kg de compuesto III-1 + rituximab fue significativamente inferior a la de los grupos de tratamiento individuales respectivos. Sorprendentemente, se demostró que la combinación de compuesto III-1 con rituximab tenía un efecto terapéutico sinérgico en este modelo de linfoma subcutáneo. Una vez completado el tratamiento, los volúmenes tumorales no continuaron disminuyendo, y en algunos casos comenzaron a crecer de nuevo.

EJEMPLO 2: Combinación de inhibidor específico de cinasa Aurora A (compuesto III-1) y rituximab en un modelo de linfoma WSU-Luc subcutáneo que se hizo crecer en ratones SCID hembra.

Visión general experimental

Este es un experimento *in vivo* que analiza el volumen tumoral tras el tratamiento con la combinación de compuesto III-1 y rituximab. Se monitorizó el crecimiento tumoral con calibres de nonio. Se calculó el volumen tumoral medio usando la fórmula $V = W^2 \times L / 2$. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 250 mm³, se aleatorizaron los animales a los seis grupos de tratamiento siguientes, estando cada grupo constituido por diez ratones:

- Vehículo
- 3 mg/kg de compuesto III-1 (v.o., qd)

• 10 mg/kg de compuesto III-1 (v.o., qd)

• 10 mg/kg de rituximab (i.v., q7d)

5 • 3 mg/kg de compuesto III-1 + 10 mg/kg de rituximab

• 10 mg/kg de compuesto III-1 + 10 mg/kg de rituximab

10 Se inocularon los animales con $4,0 \times 10^6$ células de la línea celular WSU-DLCL2 en el sitio del implante, costado (suspensión celular). Se administraron los compuestos durante 21 días y se midieron los volúmenes tumorales en los días 0, 4, 7, 11, 15, 18 y 20. El objetivo principal fue investigar si la combinación de compuesto III-1 y rituximab era sinérgica.

Metodología estadística

15 La metodología estadística usada en estos experimentos fue la misma que la descrita en el ejemplo 1 anterior.

Resultados

20 El volumen tumoral promedio en el grupo de vehículo aumentó más de nueve veces desde 201 mm^3 en el día 0 hasta 1903 mm^3 en el día 20. Los volúmenes tumorales fueron menores en cada uno de los grupos de tratamiento en comparación con vehículo (tabla 8).

Tabla 8: Análisis de la eficacia (días 0 a 20)

Tratamiento	Disminución en pct de la AUC con respecto a AUC de vehículo media
Vehículo	-
Compuesto III-1 (3 mg/kg, v.o., qd)	19,4
Compuesto III-1 (10 mg/kg, v.o., qd)	48,5
Rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	43,2
Compuesto III-1 (3 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	60,5
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	86,6

25 Cambio en porcentaje promedio del área bajo las curvas de $\log_{10}$ de veces de cambio frente a curvas de día (AUC) con respecto a la AUC media del grupo de vehículo.

Ambos grupos de combinación fueron aditivos con respecto a sus tratamientos individuales respectivos cuando se compararon los valores de AUC (tabla 9).

30 Tabla 9: Análisis de sinergia de los valores de AUC (días 0 a 20)

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza de aprox. el 95%	Valoración
Compuesto III-1 (3 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	0,02	(-0,12, 0,16)	Aditiva
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	0,05	(-0,08, 0,18)	Aditiva

Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. La valoración se basó en si el intervalo de confianza del 95% incluía el valor 0

35 Ambos grupos de tratamiento fueron subaditivos cuando se analizó la inhibición del crecimiento tumoral (tabla 10 y tabla 11).

Tabla 10: Inhibición del crecimiento tumoral (día 20)

Tratamiento	Inhibición del crecimiento tumoral en pct con respecto a media del vehículo
Vehículo	-
Compuesto III-1 (3 mg/kg, v.o., qd)	33,1
Compuesto III-1 (10 mg/kg, v.o., qd)	68,9

Rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	67,1
Compuesto III-1 (3 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	78,5
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	95,5

Disminución en porcentaje promedio del crecimiento tumoral con respecto al volumen tumoral medio del grupo de vehículo.

Tabla 11: Análisis de sinergia de la inhibición del crecimiento tumoral (día 20)

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza de aprox. el 95%	Valoración
Compuesto (3 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	0,21	(0,08, 0,35)	Subaditiva
Compuesto (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	0,40	(0,30,0,51)	Subaditiva

5 Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. La valoración se basó en si el intervalo de confianza del 95% incluía el valor 0.

Conclusiones

10 Se investigaron los efectos del compuesto III-1 en combinación con rituximab sobre los volúmenes tumorales en un estudio de xenoinjerto subcutáneo *in vivo*. Se administraron 3 mg/kg y 10 mg/kg de compuesto III-1, administrado en dosis v.o. y qd, y 10 mg/kg de rituximab, administrado en dosis i.v. y q7d, tanto como agentes individuales así como en combinación. Ningún grupo de combinación mostró una interacción sinérgica con respecto a sus agentes individuales respectivos cuando se analizó el AUC o la inhibición del crecimiento tumoral.

15 EJEMPLO 3: Combinación de inhibidor específico de cinasa Aurora A (compuesto III-1) y rituximab en un modelo de linfoma de células B grandes, difuso, primario, subcutáneo (PHTX-22-06) que se hizo crecer en ratones SCID hembra.

Visión general experimental

20 Este es un experimento *in vivo* que analiza el volumen tumoral tras el tratamiento con la combinación de compuesto III-1 y rituximab. Se monitorizó el crecimiento tumoral con calibres de nonio. Se calculó el volumen tumoral medio usando la fórmula $V = W^2 \times L / 2$. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó aproximadamente 200 mm³, se aleatorizaron los animales a los seis grupos de tratamiento siguientes, estando cada grupo constituido por diez ratones:

• Vehículo

30 • 10 mg/kg de compuesto III-1 (v.o., bid)

• 20 mg/kg de compuesto III-1 (v.o., bid)

35 • 10 mg/kg de rituximab (i.v., q7d)

• 10 mg/kg de compuesto III-1 + 10 mg/kg de rituximab

• 20 mg/kg de compuesto III-1 + 10 mg/kg de rituximab

40 Se inocularon los animales con 2 x5 mm³ de masa tumoral a partir de trozo de tumor PHTX-22L-6 primario en el sitio del implante, costado (trocar). Se administraron los compuestos durante 21 días y se analizaron los volúmenes tumorales medidos en los días 0, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24 y 27. El objetivo principal fue investigar si la combinación de compuesto III-1 y rituximab era sinérgica.

Metodología estadística

La metodología estadística usada en estos experimentos fue la misma que la descrita en el ejemplo 1 anterior.

Resultados

50 El volumen tumoral promedio en el grupo de vehículo aumentó más de nueve veces desde 268 mm³ en el día 0 hasta 2563 mm³ en el día 27. Los volúmenes tumorales fueron menores en cada uno de los grupos de tratamiento en comparación con vehículo (tabla 12).

55 Tabla 12: Análisis de la eficacia (días 0 a 27)

Tratamiento	Disminución en pct de la AUC con respecto a AUC de vehículo media
Vehículo	---
Compuesto III-1 (10 mg/kg, v.o., bid)	52,3
Compuesto III-1 (20 mg/kg, v.o., bid)	79,3
Rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	41,9
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	75,8
Compuesto III-1 (20 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	146,8

Cambio en porcentaje promedio del área bajo las curvas de $\log_{10}$ de veces de cambio frente a curvas de día (AUC) con respecto a la AUC media del grupo de vehículo.

- 5 Ambos grupos de combinación fueron aditivos con respecto a sus tratamientos individuales respectivos cuando se compararon los valores de AUC (tabla 13).

Tabla 13: Análisis de sinergia de los valores de AUC (días 0 a 27)

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza de aprox. el 95%	Valoración
Compuesto III-1 (3 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	0,18	(-0,05, 0,42)	Aditiva
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	-0,26	(-0,80, 0,29)	Aditiva

Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. La valoración se basó en si el intervalo de confianza del 95% incluía el valor 0.

- 10 Ambos grupos de tratamiento fueron subaditivos cuando se analizó la inhibición del crecimiento tumoral (tabla 14 y tabla 15).

Tabla 14: Inhibición del crecimiento tumoral (días 0 a 27)

Tratamiento	Inhibición del crecimiento tumoral en pct con respecto a media del vehículo
Vehículo	---
Compuesto III-1 (10 mg/kg, v.o., bid)	86,3
Compuesto III-1 (20 mg/kg, v.o., bid)	95,1
Rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	57,3
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	97,3
Compuesto III-1 (20 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	105,1

- 15 Disminución en porcentaje promedio del crecimiento tumoral con respecto al volumen tumoral medio del grupo de vehículo.

Tabla 15: Análisis de sinergia de la inhibición del crecimiento tumoral (días 0 a 27)

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza de aprox. el 95%	Valoración
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	0,46	(0,26, 0,67)	Subaditiva
Compuesto III-1 (20 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg, i.v., q7d)	0,47	(0,27, 0,68)	Subaditiva

- 20 Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. La valoración se basó en si el intervalo de confianza del 95% incluía el valor 0.

Conclusiones:

- 25 Se investigaron los efectos del compuesto III-1 en combinación con rituximab sobre los volúmenes tumorales en un estudio de xenoinjerto subcutáneo *in vivo*. Se administraron 10 mg/kg y 20 mg/kg de compuesto III-1, administrado en dosis v.o. y bid, y 10 mg/kg de rituximab, administrado en dosis i.v. y q7d, tanto como agentes individuales así como en combinación. Ninguna combinación examinada mostró una interacción sinérgica con respecto a sus

agentes individuales respectivos cuando se analizó el AUC o la inhibición del crecimiento tumoral, lo que puede ser atribuible a la actividad significativa de agentes individuales observada en este modelo.

MODELOS DISEMINADOS

EJEMPLO 4: Combinación de inhibidor específico de cinasa Aurora A (compuesto III-1) y rituximab en un modelo de linfoma diseminado modelo de la línea celular Ly19-Luc que se hizo crecer en ratones SCID hembra.

Visión general experimental

Los experimentos *in vivo* usando el modelo de linfoma Ly19-Luc diseminado se realizaron por duplicado. Los experimentos consistieron en analizar el volumen tumoral tras el tratamiento con la combinación de compuesto III-1 y rituximab. Se estimaron los volúmenes tumorales una vez a la semana a lo largo de todo el periodo de inoculación y tratamiento usando el sistema de obtención de imágenes Xenogen IVIS® (Xenogen Corporation, Alameda, CA). Para obtener imágenes de los ratones, se administró una inyección intraperitoneal (i.p.) de luciferasa (15 mg/ml) 10 minutos antes del procedimiento y se anestesiaron los ratones con isofluorano al 2% 2-5 minutos a lo largo de todo el procedimiento de exploración. Para la obtención de imágenes con Xenogen, se obtuvieron imágenes de cada ratón con vistas dorsal y ventral. Para el análisis se usó la suma de 2 mediciones de flujo de fotones.

Se determinaron los efectos antitumorales de cada grupo de tratamiento calculando la TGI en porcentaje ($[\Delta$ de volumen tumoral medio de control - Δ de volumen tumoral medio tratado] $\times$ 100/ Δ de volumen tumoral medio de control) al final del tratamiento. Se pesaron los ratones una vez a la semana durante toda la duración del estudio y se determinó el cambio de peso corporal en porcentaje máximo durante el periodo de tratamiento. Se monitorizaron los animales para determinar la supervivencia durante hasta 132 días tras el tratamiento. Se retiraron los animales del estudio cuando alcanzaron criterios de valoración humanitarios (pérdida de peso corporal de > 20% o parálisis de ambas extremidades o bien delanteras o bien traseras), se determinó la supervivencia media para cada grupo y se comparó la tasa de supervivencia de los grupos de tratamiento con el control. Se evaluaron los grupos de tratamiento para determinar si los efectos del tratamiento de combinación eran sinérgicos, aditivos o subaditivos con respecto al control.

Análisis estadístico

Inhibición del crecimiento tumoral (TGI): Se transformaron los datos de $\log_{10}$ de flujo de fotones y se compararon estos valores a lo largo del periodo de tratamiento en los grupos de tratamiento para evaluar si las diferencias en las tendencias a lo largo del tiempo eran estadísticamente significativas. Se ajustó a los datos un modelo de regresión lineal de efectos mixtos que usaba una probabilidad máxima restringida. Se realizó una prueba de ANOVA para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento y control.

Área bajo la curva (AUC): También se usaron valores de veces de cambio de flujo de fotones transformados logarítmicamente (carga tumoral) desde el nivel inicial para calcular los valores de AUC para cada animal. Se calculó entonces el promedio de los valores de AUC juntos de los ratones en un grupo de tratamiento dado para generar valores de AUC medios y errores estándar asociados.

Efectos sinérgicos: Se usó un cálculo de la puntuación de sinergia para abordar la cuestión de si los efectos del tratamiento de combinación eran sinérgicos, aditivos o subaditivos con respecto a los tratamientos individuales. Se consideró que el efecto del tratamiento de combinación era sinérgico si la puntuación de sinergia era inferior a 0, aditivo si la puntuación de sinergia era igual a 0 y subaditivo si la puntuación de sinergia era superior a 0. Se usaron errores estándar e intervalos de confianza del 95% (calculados como $2 \times EE$) para determinar si las puntuaciones de sinergia eran significativamente diferentes de cero.

Nuevo crecimiento tumoral: Para comparar las tasas de nuevo crecimiento tumoral tras detener el tratamiento, se construyeron modelos de regresión lineal por tramos de efectos mixtos por separado para cada grupo de tratamiento con ratones monitorizados más allá del periodo de tratamiento. Todos los valores de $p < 0,05$ se declararon significativos en este informe.

Tasa de supervivencia: Se representaron gráficamente las tasas de supervivencia de los animales en cada grupo de tratamiento usando curvas de Kaplan-Meier y se usó la prueba de rangos logarítmicos para comparar tasas de supervivencia entre parejas de grupos de tratamiento.

Experimento n.º 1: Modelo de linfoma Ly19-Luc diseminado

Se trataron animales que portaban xenoinjertos de Ly19-Luc con compuesto III-1 y rituximab como agentes individuales y en combinación. La TGI, calculada en el día 24, fue similar entre grupos de tratamiento (89,6% - 100,3%). Se inhibió significativamente el crecimiento tumoral en todos los grupos de tratamiento con agente individual y de combinación en comparación con vehículo ($p < 0,001$, tabla 16).

Tabla 16: Régimen de dosificación para ratones en el primer grupo experimental de Ly19 diseminado

Grupo de tratamiento ^a / estudio	Dosis (mg/kg) ^b	Vía y régimen de dosificación	Cambio máximo de peso corporal en porcentaje (%)	TGI		Supervivencia	
				Media ^c (%)	Valor de p ^d	Mediana de supervivencia (días)	Valor de p ^e
Vehículo	0	v.o./QD X 21 días	-5,9, día 24	N/A	N/A	25	N/A
Compuesto III-1	3	v.o./QD X 21 días	+6,2, día 24	89,6, día 24	<0,001	40	<0,001
Compuesto III-1	10	v.o./QD X 21 días	+3,3, día 24	100, día 24	<0,001	63,5	<0,001
Compuesto III-1	3	v.o./QD X 21 días	+8,7, día 24	100, día 24	<0,001	>100	<0,001*
Rituximab	10	i.v./QW X 3 dosis					
Compuesto III-1	10	v.o./QD X 21 días	+4,5, día 24	100,3, día 24	<0,001	>100	<0,001*
Rituximab	10	i.v./QW X 3 dosis					
Rituximab	10	i.v./QW X 3 dosis	+9,4, día 24	99,6, día 24	<0,001	66	<0,001

a. Hubo 10 ratones en cada grupo de tratamiento.

b. Para cada dosis, los ratones recibieron 100 µl de disolución de dosificación de compuesto III-1 y/o rituximab preparada a 0,75, 2,5, 5,0 y 7,5 mg/ml (3, 10, 20, 30 mg/kg de compuesto III-1) o 2,0 mg/ml (10 mg/kg de rituximab). Estas disoluciones de dosificación se prepararon de manera rutinaria basándose en pesos corporales de ratón históricos de 25 ó 20 gramos respectivamente. Todas las dosis fueron aproximadas.

c. Se calcularon los volúmenes tumorales medios y los valores de TGI en el día 24 de tratamiento.

d. TGI = cálculo de TGI B - inhibición del crecimiento tumoral ($TGI = [(\Delta \text{ volumen promedio de control} - \Delta \text{ volumen promedio tratado}) \times 100 / \Delta \text{ volumen promedio de control}]$). Se calcularon los valores de p con una prueba de ANOVA, $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los valores de TGI serán superiores al 100% cuando el volumen promedio del grupo de tratamiento sea menor al final del tratamiento que al principio del tratamiento.

e. Se usó un análisis de rangos logarítmicos para comparar la tasa de supervivencia de cada grupo de tratamiento con la prueba del grupo de vehículo, $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. * = Los grupos de tratamiento de combinación tenían una supervivencia significativamente más larga que los grupos de tratamiento individuales correspondientes ($p \leq 0,004$).

f. Los animales a los que se les administraron dosis de compuesto III-1 a 10 mg/kg BID y 30 mg/kg QD recibieron un descanso de dosis de 5 días desde el día 13 hasta el día 17.

g. El vehículo usado en los grupos de tratamiento y TGI fue HP-β-CD al 10% más NaHCO₃ al 1%. El vehículo usado en los grupos de tratamiento con rituximab fue solución salina al 0,9%.

Se tomaron imágenes de bioluminiscencia individuales de cuerpo entero de todos los ratones en todos los grupos de tratamiento usando el sistema de obtención de imágenes Xenogen IVIS®. Cualquier bioluminiscencia observada en estas imágenes de cuerpo entero representa presencia tumoral en el modelo de ratón. Se evaluó la presencia / el crecimiento tumoral en cada ratón usando este sistema antes del tratamiento en el día 0; tras el final del tratamiento en el día 24; y de ratones que seguían en el estudio en el día 52. En el día 24 hay una sorprendente reducción en la señal fluorescente del tumor como resultado del tratamiento con compuesto III-1 a 10 mg/kg, con la combinación de compuesto III-1 a 3 mg/kg con rituximab y con la combinación de compuesto III-1 a 10 mg/kg con rituximab. Los ratones que recibieron tratamientos de combinación muestran poca o ninguna evidencia de tumor de linfoma diseminado. Sin embargo, en el día 52 era evidente crecimiento tumoral en los ratones que seguían en los grupos de compuesto III-1 10 mg/kg y rituximab 10 mg/kg como agentes individuales.

También se usaron valores de flujo de fotones (carga tumoral) desde el nivel inicial hasta el día 24 para calcular los valores de AUC para cada animal y se calculó la disminución en porcentaje de la AUC con respecto a la AUC de vehículo media (tabla 17a). Se aplicó un cálculo de puntuación de sinergia a los datos de AUC para determinar si los efectos del tratamiento de combinación eran sinérgicos, aditivos o subaditivos con respecto a los tratamientos individuales. Este análisis mostró que el tratamiento de combinación de compuesto III-1 a 3 mg/kg QD con rituximab a 10 mg/kg QW era sinérgico cuando se compararon las veces de cambio transformadas en log₁₀ y el tratamiento de combinación de compuesto III-1 a 10 mg/kg con rituximab a 10 mg/kg QW presentó un efecto aditivo (tabla 17b).

Tabla 17a: Cambio en porcentaje promedio del área bajo las curvas de log₁₀ de veces de cambio frente al día

Tratamiento	Disminución en porcentaje de la AUC con respecto a AUC de vehículo media
Vehículo	N/A
Compuesto III-1 (3 mg/kg-QD)	59,3
Compuesto III-1 (10 mg/kg-QD)	108,2
Rituximab (10 mg/kg-QW)	103,3

Compuesto III-1 (3 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg)	121,2
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg)	121,4

(AUC) con respecto a la AUC media del grupo de vehículo para cada grupo de tratamiento. Los valores superiores a 100 indican una disminución de la carga tumoral.

Tabla 17b: Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0.

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza del 95%	Valoración
Compuesto III-1 (3 mg/kg)+ rituximab (10 mg/kg)	-25,5	(-35,9, -15,0)	Sinérgica
Compuesto III-1 (10 mg/kg)+ rituximab (10 mg/kg)	-4,3	(-11,5, 2,9)	Aditiva

5 La valoración se basó en si el intervalo de confianza del 95% incluía el valor 0.

10 Todos los ratones tratados con vehículo alcanzaron el criterio de valoración previamente definido de parálisis y se sacrificaron entre el día 21 y el día 31, sin embargo todos los ratones en los dos grupos de tratamiento de combinación seguían vivos hasta el día 132. Al final del estudio (día 132), el número de ratones que seguían en los grupos de compuesto III-13 mg/kg, compuesto III-1 10 mg/kg y rituximab 10 mg/kg como agentes individuales era de 1 de 10, 3 de 10 y 1 de 10 respectivamente. En la tabla 18 se presenta la mediana de la supervivencia en días para cada grupo. Análisis de rangos logarítmicos, realizados para comparar las tasas de supervivencia entre grupos, mostraron que todos los grupos de tratamiento tenían una supervivencia significativamente más larga que el grupo de vehículo, y todos los grupos de combinación tenían una supervivencia significativamente más larga que cada uno de los tratamientos individuales (tabla 16). La tabla 16 también muestra el cambio de peso corporal máximo medio de los grupos desde el día 0 hasta el día 24. La pérdida de peso corporal máxima para el grupo de vehículo fue del 5,9% en el día 24. Todos los demás grupos de tratamiento aumentaron de peso durante el estudio, incluyendo los grupos de tratamiento con agentes individuales y con agentes en combinación. El tratamiento con compuesto III-1 a 3 ó 10 mg/kg en un calendario QD o rituximab a 10 mg/kg en un calendario QW se toleró bien.

20

Tabla 18:

Estudio / línea celular / tratamiento	Dosis (mg/kg)	Método de administración / frecuencia	Criterios de valoración	Hallazgos significativos
Vehículo de Ly19-Luc (HP-β-CD al 10% más NaHCO ₃ al 1%)	0	v.o./QD X 21 días	TGI ^a	N/A
			Mediana de la supervivencia (días)	25
			Cambio de PC ^b	-5,9, día 24
Compuesto III-1	3	v.o./QD X 21 días	TGI	89,6, p <0,001
			Mediana de la supervivencia (días)	40, p <0,01 ^c
			Cambio de PC	+6,2, día 24
Compuesto III-1	10	v.o./QD X 21 días	TGI	100, p <0,001
			Mediana de la supervivencia (días)	63,5, p <0,01
			Cambio de PC	+3,3%, día 24
Compuesto III-1 + rituximab	3 10	v.o./QD X 21 días i.v./QW X 3 dosis	TGI	100, p <0,001
			Mediana de la supervivencia (días)	>100, p <0,01
			Cambio de PC	+8,7%, día 24
Compuesto III-1 + rituximab	10 10	v.o./QD X 21 días i.v./QW X 3 dosis	TGI	100,3, p <0,001
			Mediana de la supervivencia (días)	>100, p <0,01
			Cambio de PC	+4,5%, día 24
Rituximab	10	i.v./QW X 3 dosis	TGI	99,6, p <0,001

			Mediana de la supervivencia (días)	66, p <0,01
			Cambio de PC	+9,4%, día 24

a. Se calculó la TGI en el día 24, se calcularon los valores de p usando una prueba de ANOVA de un solo factor, considerándose p <0,05 como estadísticamente significativo.

b. Cambio de peso corporal máximo.

c. Se usó un análisis de rangos logarítmicos para comparar la tasa de supervivencia de cada grupo de tratamiento con el grupo de vehículo, p <0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Experimento n.º 2: Modelo de linfoma Ly19-Luc diseminado

Se administraron dosis a ratones según los siguientes grupos de tratamiento:

Tabla 19: Régimen de dosificación para ratones en el segundo grupo experimental de Ly19 diseminado

Grupo	Artículo de prueba	Animales / grupo	Vía de dosificación	Dosis (mg/kg)	Régimen de dosis	Disolución (mg/ml)	Volumen de dosis (ml)
1	Vehículo	10	v.o.	0	QD	100	
2	Compuesto III-1	10	v.o.	3	QD	0,75	100
3	Compuesto III-1 + rituximab	10	v.o./i.v.	3/10	QD/Q7Dx3	0,75/2,5	100
4	Rituximab	10	i.v.	10	Q7Dx3	2,5	100
5	Rituximab	10	i.v.	5	Q7Dx3	1,25	100
6	Rituximab	10	i.v.	1	Q7Dx3	0,25	100
7	Rituximab	10	i.v.	0,5	Q7Dx3	0,025	100

Resultados

Se pesaron los ratones y se estimaron los volúmenes tumorales con un cálculo de la señal de Xenogen (flujo de fotones promedio) una vez a la semana a lo largo de todo el periodo de inoculación y tratamiento y tras el tratamiento hasta el final del estudio.

El tratamiento comenzó 7 días tras la inoculación de células tumorales en la vena de la cola, con una medición de flujo de fotones promedio de 1×10^7 en el día 0 de tratamiento. La TGI, calculada en el día 23 (2 días tras la dosis) fue similar entre los grupos de tratamiento (75,8-100%). El crecimiento tumoral se inhibió significativamente ($P < 0,001$) en todos los grupos que incluyeron los agentes individuales (compuesto III-1 o rituximab), el grupo de tratamiento con combinación de compuesto III-1 + rituximab en comparación con el control (tabla 20).

Tabla 20: TGI, inhibición del crecimiento tumoral ($TGI = 100 - [(MTV \text{ tratado} / MTV \text{ control}) \times 100]$).

Grupo / Artículo de prueba	Dosis (mg/kg)	N	Vía y calendario	Flujo de fotones medio (día 23)	TGI, día 23	Valor de p
Grupo 1 / vehículo	-	10	v.o. QD x 3 sem.	1,84E+09	-	
Grupo 2 / compuesto III-1	3 mg/kg	10	v.o. QD x 3 sem.	2,34E+08	87,7%	P<0,001
Grupo 3 / compuesto III-1 / rituximab	3/10 mg/kg	10	v.o. QD x 3 sem. i.v. Q7D x 3 sem.	9,13E+05	100%	P<0,001
Grupo 4 / rituximab	10 mg/kg	10	i.v. Q7D x 3 dosis	8,43E+07	95,9%	P<0,001
Grupo 5 / rituximab	5 mg/kg	10	i.v. Q7D x 3 dosis	1,57E+08	91,9%	P<0,001
Grupo 6 / rituximab	1 mg/kg	10	i.v. Q7D x 3 dosis	3,52E+08	81,3%	P<0,001
Grupo 7 / rituximab	0,1 mg/kg	10	i.v. Q7D x 3 dosis	4,52E+08	75,8	P<0,001

P < 0,001 determinado mediante ANOVA

Para comparar mejor el crecimiento tumoral y la respuesta al tratamiento entre grupos, se calcularon los valores de AUC medios para cada grupo basándose en niveles de flujo de fotones que representan la carga tumoral. En la tabla 21a se resumen los valores de AUC de cada grupo durante el periodo de tratamiento hasta el día 23 (2 días tras el tratamiento).

Tabla 21a: Área media bajo las curvas de $\log_{10}$ de veces de cambio frente a curvas de día (AUC) para cada grupo de tratamiento. Los valores negativos indican disminución de la carga tumoral.

Tratamiento	AUC media
Vehículo	30,4
Rituximab (0,5 mg/kg Q7D)	24,7
Rituximab (1 mg/kg Q7D)	18,8
Rituximab (5 mg/kg Q7D)	8,1
Rituximab (10 mg/kg Q7D)	8,4
Compuesto III-1 (3 mg/kg QD)	18,2
Compuesto III-1 (3 mg/kg QD + rituximab 10 mg/kg Q7D)	-20,0

Las medidas de flujo de fotones promedio aumentaron aproximadamente dos logaritmos en el grupo de vehículo durante el periodo de 23 días, lo que era un aumento promedio en la carga tumoral de casi dos veces y dio como resultado un AUC media de 30,4 (tabla 21a). Las AUC, y por tanto la carga tumoral, fueron menores en cada uno de los grupos de tratamiento en comparación con vehículo. Se observó una clara respuesta a la dosis en los valores de AUC en los grupos de tratamiento con rituximab. Los resultados del modelo de regresión lineal revelaron que todas estas diferencias con respecto al grupo de vehículo eran significativas ($P < 0,01$, tabla 21b). Adicionalmente, el grupo de tratamiento de combinación (compuesto III-1 3 mg/kg + rituximab 10 mg/kg) mostró una disminución sistemática en la carga tumoral (-20,0), que era significativamente inferior a cualquiera de los agentes individuales respectivos solos (compuesto III-1 3 mg/kg y rituximab 10 mg/kg, $P < 0,01$). De hecho, los ratones en este grupo tenían valores de flujo de fotones que estaban en el intervalo de nivel inicial, no inoculado (flujo de fotones = $4-7 \times 10^5$), lo que sugiere que los tumores habían desaparecido.

Tabla 21b: Resumen de resultados de regresión lineal de efectos mixtos

Grupo de tratamiento	Referencia	Valor de p
Compuesto III-1 (3 mg/kg-QD)	Vehículo	<0,01
Rituximab (0,5 mg/kg Q7D)		0,02
Rituximab (1 mg/kg Q7D)		0,01
Rituximab (5 mg/kg Q7D)		<0,01
Compuesto III-1 (3 mg/kg QD) + rituximab (10 mg/kg Q7D)		<0,01
Compuesto III-1 (3 mg/kg QD) + rituximab (10 mg/kg Q7D)	Compuesto III-1 (3 mg/kg QD)	<0,01
Compuesto III-1 (3 mg/kg QD) + rituximab (10 mg/kg Q7D)	Rituximab (10 mg/kg Q7D)	<0,01

Se aplicó un cálculo de la puntuación de sinergia a estos datos para determinar si los efectos del tratamiento de combinación eran sinérgicos, aditivos o subaditivos con respecto a los tratamientos individuales. Este análisis mostró que el tratamiento de combinación con compuesto III-1 a 3 mg/kg más rituximab a 10 mg/kg era sinérgico cuando se compararon las veces de cambio transformadas en $\log_{10}$ (tabla 22).

Tabla 22: Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. La valoración se basó en si el intervalo de confianza del 95% incluía el valor 0.

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza del 95%	Valoración
Compuesto III-1 (3 mg/kg) + rituximab 10 mg/kg	-46,6	(-56,2, -37,0)	Sinérgica

Tras el tratamiento, se monitorizó el crecimiento tumoral en los ratones restantes hasta el día 125 para determinar si los tumores crecían de nuevo tras terminar el tratamiento. Se construyeron modelos de regresión lineal por tramos de efectos mixtos para comparar la pendiente del logaritmo de flujo entre los días 9 y 23 con la pendiente entre los días 23 y 125 (o antes si murieron todos los animales en un grupo). Debido a la pérdida de ratones a causa de parálisis en muchos grupos, sólo se evaluaron el grupo de combinación de compuesto III-1 y rituximab y los grupos de rituximab 10 y 5 mg/kg. Ninguno de los grupos tuvieron cambios significativamente diferentes en las pendientes tras detener el tratamiento en el día 23 (tabla 23), lo que indica que la inhibición / el crecimiento tumoral no cambiaron significativamente tras detener el tratamiento. Estos datos sugieren que los efectos inhibidores de cada uno de los tratamientos respectivos parecen continuar hasta 104 días tras el tratamiento.

Tabla 23: Se fijó el punto de corte en el día 23. Se calculó la diferencia como la pendiente (día 23 a 125) - pendiente (día 9 a 23). Los valores de $p < 0,05$ indican que la diferencia en la pendiente era significativamente diferente de cero.

Grupo de tratamiento	Diferencia en la pendiente	Valor de p
Rituximab (5 mg/kg)	-0,01	0,49
Rituximab (10 mg/kg)	-0,01	0,40
Compuesto III-1 (3 mg/kg+ rituximab 10 mg/kg)	0,00	0,86

- 5 Se tomaron imágenes de bioluminiscencia individuales de cuerpo entero de todos los ratones en todos los grupos de tratamiento usando el sistema de obtención de imágenes Xenogen IVIS®. Se evaluó la presencia / el crecimiento tumoral en cada ratón usando este sistema antes del tratamiento en el día 0; 3 días antes del final del tratamiento (día 18) y 104 días tras el final del tratamiento (día 125). En el día 18 hay una sorprendente reducción en la señal fluorescente del tumor como resultado del tratamiento con la combinación de compuesto III-1 a 3 mg/kg con rituximab en comparación con cualquiera de los otros grupos de tratamiento o el grupo control. Los ratones que recibieron tratamientos de combinación muestran poca o ninguna evidencia del tumor de linfoma diseminado, mientras que era evidente crecimiento tumoral en el grupo de compuesto III-1 3 mg/kg como agente individual y todos los grupos de tratamiento con rituximab como agente individual. Las imágenes de bioluminiscencia de ratones en el grupo de tratamiento de combinación, es decir, compuesto III-1 a 3 mg/kg con rituximab, en el día 125, no muestran ninguna evidencia de crecimiento tumoral. Debido a la pérdida de ratones a causa de parálisis en los otros grupos de tratamiento, no se realizó la obtención de imágenes de bioluminiscencia en esos grupos.

20 Todos los ratones tratados con vehículo alcanzaron el criterio de valoración previamente definido de parálisis y se sacrificaron entre el día 21 y el día 31. Se observó una respuesta a la dosis en la tasa de supervivencia de ratones tratados con rituximab, siguiendo 3/10, 1/10, 1/10 y 0/10 ratones en el día 125 en los grupos de 10, 5, 1 y 0,5 mg/kg, respectivamente. Un análisis de rangos logarítmicos, realizado para comparar las tasas de supervivencia entre grupos, demuestra que todos los grupos de tratamiento tenían una supervivencia significativamente más larga que el grupo de vehículo, y el grupo de combinación tenía una supervivencia significativamente más larga que cada uno de los tratamientos individuales. No se retiró ninguno de los ratones en el grupo de tratamiento de combinación durante los 125 días del estudio.

30 La tabla 24 muestra el cambio de peso corporal máximo medio de los grupos desde el día 0 hasta el día 22 del estudio. La pérdida de peso corporal máxima para el grupo de vehículo fue del 1,75% en el día 22. Todos los demás grupos de tratamiento aumentaron de peso durante el estudio, incluyendo los grupos de agentes individuales y agentes en combinación. Todos los tratamientos con compuesto III-1 a 3 mg/kg en un calendario QD, o rituximab hasta 10 mg/kg en un calendario Q7D, se toleraron bien.

Tabla 24: Cambio de peso corporal (PC)

Artículo de prueba	Dosis (mg/kg)	N	Vía y calendario	PC medio, día 0	PC medio, día 22	Cambio de PC máximo (%), día 22
Vehículo	-	10	v.o. QD x 3 sem.	19,46	19,12	-1,75
Compuesto III-1	3 mg/kg	10	v.o. QD x 3 sem.	19,20	19,81	+3,1
Compuesto III-1 / rituximab	3 mg/kg / 10 mg/kg	10	v.o. QD x 3 sem. / i.v. Q7D x 3 dosis	18,02	18,21	+1,05
Rituximab	10 mg/kg	10	i.v. Q7D x 3 dosis	19,11	19,72	+3,19
Rituximab	5 mg/kg	10	i.v. Q7D x 3 dosis	18,55	19,55	+5,39
Rituximab	1 mg/kg	10	i.v. Q7D x 3 dosis	19,43	20,25	+4,22
Rituximab	0,5 mg/kg	10	i.v. Q7D x 3 dosis	19,30	20,27	+5,02

35 Conclusiones

40 Se realizaron por duplicado experimentos de obtención de imágenes *in vivo* en ratones SCID que portaban tumores de linfoma diseminado Ly19-Luc, con el fin de confirmar los efectos de compuesto III-1 y rituximab como agentes individuales y como tratamiento de combinación. Se determinaron la carga tumoral y la TGI usando obtención de imágenes mediante Xenogen cuantitativa en ratones que recibieron diversas dosis de compuesto III-1 con y sin 10 mg/kg de rituximab. Se inhibió significativamente el crecimiento tumoral en todos los grupos de tratamiento ($P < 0,001$). La carga tumoral, presentada como el AUC de los valores de flujo de fotones durante el periodo de tratamiento, fue significativamente inferior en todos los grupos de tratamiento en comparación con el control. El tratamiento de combinación con compuesto III-1 a 3 mg/kg y rituximab a 10 mg/kg parece proporcionar un efecto

sinérgico que redujo significativamente la carga tumoral en comparación con cualquiera de los agentes solos, corroborando así el efecto sinérgico observado en el modelo de linfoma Ly19 subcutáneo comentado anteriormente (véase el ejemplo 1). La supervivencia de los animales fue significativamente superior en cada uno de los grupos de tratamiento en comparación con el grupo de vehículo, y significativamente superior en los grupos de combinación en comparación con los tratamientos individuales respectivos. Tras el tratamiento, no hubo cambios significativos en las tasas de crecimiento tumoral en ninguno de los grupos hasta 52 días en la primera repetición y 125 días en la segunda repetición. En resumen, los resultados de los dos experimentos concuerdan entre sí y estos datos confirman que una combinación de compuesto III-1 y rituximab es el tratamiento más eficaz para linfoma Ly19-Luc diseminado en ratones SCID, dando como resultado una reducción de la carga tumoral hasta niveles no detectables.

EXPERIMENTO 5: Combinación de inhibidor específico de cinasa Aurora A (compuesto III-1) y rituximab en un modelo de linfoma diseminado de la línea celular WSU-DLBCL2-luc que se hizo crecer en ratones SCID hembra.

Visión general experimental

Se realizaron dos estudios separados en el modelo WSU-DLBCL2-luc. Se administró compuesto III-1 inicialmente a dosis bajas (3 ó 10 mg/kg en un calendario QD) solo y en combinación con rituximab, o a dosis superiores (10 ó 20 mg/kg en un calendario BID) solo o en combinación con rituximab. Tras el tratamiento, se monitorizaron los animales hasta el día 132 para comparar la supervivencia entre grupos de tratamiento y vehículo.

En el primer estudio de WSU-DLBCL2, el compuesto III-1, cuando se administró solo en dosis de o bien 3 mg/kg o bien 10 mg/kg QD, no inhibió significativamente el crecimiento tumoral en este modelo (TGI = 50,9%, $p > 0,05$, TGI = 88,2%, $p > 0,05$ respectivamente). Rituximab administrado en dosis solo (10 mg/kg QW) o en combinación con compuesto III-1 a 3 ó 10 mg/kg inhibió significativamente el crecimiento tumoral (TGI = 83,6%, $p < 0,05$, TGI = 91,8%, $p < 0,05$, TGI = 99,0%, $p < 0,001$ respectivamente) en ratones SCID que portaban xenoinjertos de WSU-DLCL2-Luc (tabla 25). En el segundo estudio, cuando se administró compuesto III-1 solo en dosis de o bien 10 mg/kg o bien 20 mg/kg BID, se inhibió significativamente el crecimiento tumoral en este modelo (TGI = 99,7%, $p < 0,001$, para ambos grupos). Rituximab administrado en dosis solo a 10 mg/kg QW (TGI = 88,4%, $p < 0,001$) y en combinación con compuesto III-1 a 10 ó 20 mg/kg BID dio como resultado una inhibición significativa del crecimiento tumoral (TGI = 99,6% y 99,9% respectivamente, $p < 0,001$ para ambos), (tabla 25).

Tabla 25: Inhibición del crecimiento tumoral, cambio de peso corporal y supervivencia

1 ^{er} estudio WSU-DLBCL2 / grupo de tratamiento ^a	Dosis (mg/kg) ^b	Vía y régimen de dosificación	Cambio máximo de peso corporal en porcentaje (%)	TGI		Supervivencia	
				Media (%) ^c	Valor de p ^d	Mediana de Supervivencia (días)	Valor de p ^d
Vehículo ^f	0	v.o./QD X 21 días	-0,3, día 21	N/A	N/A	37	N/A
Compuesto III-1	3	v.o./QD X 21 días	-3,1, día 21	50,9, día 21	>0,05	46,5	0,040
Compuesto III-1 Rituximab	3 10	v.o./QD X 21 días i.v./QW X 3 dosis	-2,4, día 21	91,8, día 21	<0,05	73	0,003
Compuesto III-1	10	v.o./QD X 21 días	-4,5, día 21	88,2, día 21	>0,05	44	0,017
Compuesto III-1 Rituximab	10 10	v.o./QD X 21 días i.v./QW X 3 dosis	-2,8, día 21	99,0, día 21	<0,001	52,5	<0,001
Rituximab	10	i.v./QW X 3 dosis	+1,7, día 21	83,6, día 21	<0,05	61	<0,001
2 ^o estudio WSU-DLBCL2, vehículo	0	v.o. BID X 21 días	+2,5, día 22	N/A	N/A	45	N/A
Compuesto III-1	10	v.o. BID X 21 días	-3,9, día 19	99,7, día 22	<0,001	70	<0,001
Compuesto III-1 ^g	20	v.o./QD X 21 días	-8,9, día 9	99,7, día 22	<0,001	111,5	<0,001
Compuesto III-1 Rituximab	10 10	v.o./BID X 21 días i.v./QW X 3 dosis	-1,7, día 19	99,6, día 22	<0,001	121	<0,001
Compuesto III-1 ^g Rituximab	20 10	v.o./BID X 21 días i.v./QW X 3 dosis	-12,2, día 9	99,9, día 22	<0,001	>128	<0,001
Rituximab	10	i.v./QW X 3 dosis	+6,3, día 22	88,4, día 22	<0,001	59	>0,05

a. Hubo 10 ratones en cada grupo de tratamiento.

b. Para cada dosis, los ratones recibieron 100 µl de disolución de dosificación de compuesto III-1 y/o rituximab preparada a 0,75, 2,5, 5,0 y 7,5 mg/ml (3, 10, 20, 30 mg/kg de compuesto III-1) o 2,0 mg/ml (10 mg/kg de rituximab). Estas disoluciones de dosificación se prepararon de manera rutinaria basándose en pesos corporales de ratón históricos de 25 ó 20 gramos respectivamente. Todas las dosis fueron aproximadas.

c. Se calcularon los volúmenes tumorales medios y los valores de TGI en el día 21 (1^{er} estudio) y en el día 22 (2^o estudio) de tratamiento.

5 d. TGI = cálculo de TGI B - inhibición del crecimiento tumoral ($TGI = [(\Delta \text{ volumen promedio de control} - \Delta \text{ volumen promedio tratado}) \times 100 / \Delta \text{ volumen promedio de control}]$). Se calcularon los valores de p con una prueba de ANOVA, $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

e. Se usó un análisis de rangos logarítmicos para comparar la tasa de supervivencia de cada grupo de tratamiento con el grupo de vehículo, $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

10 f. El vehículo usado en los grupos de tratamiento y TG1 fue HP-β-CD al 10% más NaHCO al 1%. El vehículo usado en los grupos de tratamiento con rituximab fue solución salina al 0,9%.

g. Los animales a los que se les administró compuesto III-1 a 20 mg/kg BID y los animales en el grupo de combinación a los que se les administraron dosis de 20 mg/kg de compuesto III-1 y rituximab a 10 mg/kg QW, recibieron un descanso de dosis durante 5 días, desde el día 9 hasta el día 13.

15 Tras el tratamiento, se monitorizaron los animales para determinar la supervivencia hasta el día 125 (1^{er} estudio) o el día 130 (2^o estudio). En la tabla 25 se presenta la mediana de la supervivencia en días para cada grupo y se comparó la tasa de supervivencia media de los grupos de tratamiento con el grupo de vehículo. En el 1^{er} estudio, se sacrificaron todos los animales con vehículo según el criterio de valoración humanitario (parálisis) antes del día 44 y todos los grupos de tratamiento mostraron una supervivencia significativamente más larga con respecto al grupo de vehículo ($p < 0,04$, - 0,001, tabla 25). Al final del estudio (día 125), 1 de 10 ratones seguía en el grupo de rituximab como agente individual y en el grupo de tratamiento de combinación con 10 mg/kg de compuesto III-1. En el 2^o estudio, se sacrificaron todos los animales con vehículo según el criterio de valoración humanitario antes del día 68. Con la excepción del tratamiento con rituximab solo ($p > 0,05$), todos los grupos de tratamiento mostraron una supervivencia significativamente más larga con respecto al grupo de vehículo ($p < 0,001$, tabla 25). El número de ratones que seguían al final del estudio (día 130) fue de 1 de 10 en los grupos de rituximab y compuesto III-1 como agente individual 10 mg/kg, 5 de 10 en el grupo de 20 mg/kg de compuesto III-1 como agente individual y el grupo de combinación de 10 mg/kg de compuesto III-1, y 8 de 10 ratones en el grupo de combinación de 20 mg/kg de compuesto III-1.

30 Los volúmenes tumorales fueron menores en cada uno de los grupos de tratamiento en el primer estudio en comparación con vehículo (tabla 26a). Ambos grupos de combinación fueron aditivos con respecto a sus tratamientos individuales respectivos cuando se compararon los valores de AUC (tabla 26b).

35 Tabla 26a: Área bajo la curva, análisis de la eficacia y de sinergia (días 0 a 21) para el primer estudio. Cambio en porcentaje promedio del área bajo las curvas de log₁₀ de flujo de fotones frente a curvas de día (AUC) con respecto a la AUC media del grupo de vehículo.

Tratamiento	Disminución en pct de la AUC con respecto a AUC de vehículo media
Vehículo	---
Compuesto III-1 (3 mg/kg, v.o., QD)	21,1
Compuesto III-1 (10 mg/kg, v.o., QD)	42,0
Rituximab (10 mg/kg, i.v., QW)	44,4
Compuesto III-1 (3 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg)	48,6
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg)	75,0

40 Tabla 26b: Área bajo la curva, análisis de la eficacia y de sinergia (días 0 a 21) para el primer estudio. Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. Valoración basada en si la puntuación de sinergia era significativamente diferente de 0.

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza del 95%	Valor de p	Valoración
Compuesto III-1 (3 mg/kg QD) + rituximab	16,9	(-10,8, 44,6)	0,22	Aditiva
Compuesto III-1 (10 mg/kg QD) + rituximab	11,3	(-12,5, 35,1)	0,33	Aditiva

45 Los volúmenes tumorales fueron menores en cada uno de los grupos de tratamiento en el segundo estudio en comparación con vehículo (tabla 27a). Ambos grupos de combinación fueron subaditivos con respecto a sus tratamientos individuales respectivos cuando se compararon los valores de AUC (tabla 27b).

Tabla 27a: Área bajo la curva, análisis de la eficacia y de sinergia (días 0 a 21) para el segundo estudio. Cambio en porcentaje promedio del área bajo las curvas de $\log_{10}$ de flujo de fotones frente a curvas de día (AUC) con respecto a la AUC media del grupo de vehículo.

Tratamiento	Disminución en pct de la AUC con respecto a AUC de vehículo media
Vehículo	---
Compuesto III-1 (10 mg/kg, v.o., BID)	94,0
Compuesto III-1 (20 mg/kg, v.o., BID)	96,6
Rituximab (10 mg/kg i.v., QW)	41,3
Compuesto III-1 (10 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg)	98,5
Compuesto III-1 (20 mg/kg) + rituximab (10 mg/kg)	100,2

5 Tabla 27b: Área bajo la curva, análisis de la eficacia y de sinergia (días 0 a 21) para el segundo estudio.

Combinación	Puntuación de sinergia	Intervalo de confianza del 95%	Valor de p	Valoración
Compuesto III-1 (10 mg/kg QD) + rituximab	36,8	(12,4, 61,2)	0,005	Subaditiva
Compuesto III-1 (20 mg/kg QD) + rituximab	37,7	(15,5, 59,9)	0,003	Subaditiva

Sinergia: puntuación < 0, aditiva: puntuación = 0, subaditiva: puntuación > 0. Valoración basada en si la puntuación de sinergia era significativamente diferente de 0.

10 Al final de la administración de dosis en el día 21 del 1^{er} estudio, la pérdida de peso corporal fue inferior al 5% para todos los grupos (tabla 25). Sin embargo, en el segundo estudio el tratamiento con compuesto III-1 a 20 mg/kg en un calendario BID y el tratamiento de combinación de compuesto III-1 a 20 mg/kg BID con rituximab a 10 mg/kg QW dieron como resultado pérdidas de peso corporal máximas medias del 8,9% (día 9) y del 12,2% (día 9), respectivamente. Este efecto se trató dando a todos los animales en estos grupos un descanso de dosis de 5 días (del día 9 al día 13); entonces los animales recuperaron el peso corporal. Ningún otro grupo de tratamiento mostró una pérdida de peso máxima superior al 3,9% (tabla 25).

20 Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle con fines de claridad y comprensión, debe considerarse que estas realizaciones particulares son ilustrativas y no limitativas. Un experto en la técnica apreciará a partir de la lectura de esta descripción que pueden realizarse diversos cambios en cuanto a la forma y los detalles sin apartarse del auténtico alcance de la invención, que debe definirse mediante las reivindicaciones adjuntas en vez de mediante las realizaciones específicas.

25 La bibliografía de patentes y científica a la que se hace referencia en el presente documento establece conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso en un método de tratamiento de un paciente que padece un tumor maligno hematológico, mediante administración de manera simultánea o consecutiva con un anticuerpo anti-CD20.

2. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según la reivindicación 1, en el que el tumor maligno hematológico se selecciona del grupo que consiste en linfoma, leucemia y mieloma múltiple.

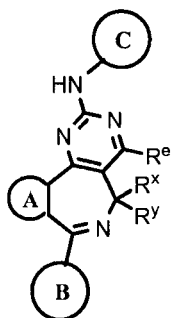
3. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según la reivindicación 2, en el que el linfoma se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células B, linfoma no Hodgkin y linfoma de células del manto.

4. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anticuerpo anti-CD20 es rituximab.

5. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el paciente se trató previamente con un anticuerpo anti-CD20.

6. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el inhibidor de cinasas Aurora es un inhibidor específico de cinasa Aurora A.

7. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según la reivindicación 6, en el que el inhibidor específico de cinasa Aurora A está caracterizado por la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

el anillo A es un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, sustituido o no sustituido;

el anillo B es un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo sustituido o no sustituido;

el anillo C es un anillo de arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático sustituido o no sustituido;

R^e es hidrógeno, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^5$ o un grupo alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 ;

cada uno de R^x y R^y es de manera independiente hidrógeno, fluoro o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; o R^x y R^y , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^3 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en -halo, -OH, -O(alquilo C_{1-3}), -CN, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(alquilo\ C_{1-3})$, $-CO_2H$, $-CO_2(alquilo\ C_{1-3})$, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)NH(alquilo\ C_{1-3})$;

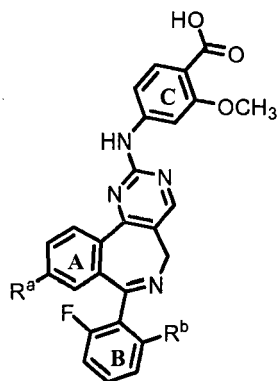
cada R^4 es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S;

cada R^5 es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^7 es de manera independiente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

8. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según la reivindicación 6, en el que el inhibidor específico de cinasa Aurora A está caracterizado por la fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

R^a se selecciona del grupo que consiste en grupo alifático C_{1-3} , grupo fluoroalifático C_{1-3} , $-R^1$, $-T-R^1$, $-R^2$ y $-T-R^2$;

T es una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituida con fluoro;

R^1 es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en halo, $-C\equiv C-R^3$, $-CH=CH-R^3$, $-N(R^4)_2$ y $-OR^5$;

R^3 es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^4 es de manera independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S;

R^5 es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^b se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$ y $-OCH_2CF_3$.

9. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según la reivindicación 8, en el que R^a es halo, grupo alifático C_{1-3} , grupo fluoroalifático C_{1-3} , $-OH$, $-O$ (grupo alifático C_{1-3}), $-O$ (grupo fluoroalifático C_{1-3}), $-C\equiv C-R^3$, $-CH=CH-R^3$ o un anillo de pirrolidinilo, tienilo, furilo o fenilo opcionalmente sustituido, en el que R^3 es hidrógeno, grupo alifático C_{1-3} , grupo fluoroalifático C_{1-3} o $-CH_2-OCH_3$.

10. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según la reivindicación 9, en el que R^a se selecciona del grupo que consiste en cloro, fluoro, grupo alifático C_{1-3} , grupo fluoroalifático C_{1-3} , $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C\equiv C-H$, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2OCH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, N-metilpirrolidinilo, tienilo, metiltienilo, furilo, metilfurilo, fenilo, fluorofenilo y tolilo.

11. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que el inhibidor específico de cinasa Aurora A es ácido 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirrido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según la reivindicación 11, en el que el inhibidor de cinasas Aurora es 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirrido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoato de sodio.

13. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el anticuerpo anti-CD20 es rituximab y el inhibidor de cinasas Aurora es ácido 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirrido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según la reivindicación 13, en el que el inhibidor de cinasas Aurora es 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirrido[5,4-d][2]benzoazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoato de sodio.

15. Inhibidor de cinasas Aurora para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 4 a 14, en el que el tumor maligno hematológico es linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin de células B grandes difuso, linfoma de Burkitt o linfoma no Hodgkin folicular.