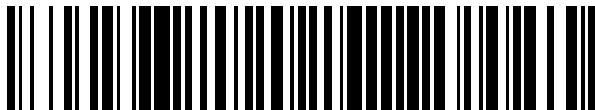


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 618 007**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2013 PCT/US2013/050163**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO2014025486**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2013 E 13745491 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2880035**

(54) Título: **Nuevos compuestos de pirrolopirimidina como inhibidores de proteína cinasas**

(30) Prioridad:

06.08.2012 US 201261680231 P
15.03.2013 US 201313843554
19.04.2013 US 201361814147 P
13.06.2013 US 201313917514

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2017

(73) Titular/es:

ACEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
6779 Mesa Ridge Road, Suite 100
San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

XU, XIAO;
WANG, XIAOBO;
MAO, LONG;
ZHAO, LI y
XI, BIAO

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 618 007 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

Nuevos compuestos de pirrolopirimidina como inhibidores de proteína cinasas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/680,231, presentada el 6 de agosto de 2012, titulada "NOVEL EGFR MODULATORS AND USES THEREOF", la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/814.147, presentada el 19 de abril de 2013, titulada "NOVEL PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF PROTEIN KINASES", la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 13/843.554, presentada el 15 de marzo de 2013, titulada "NOVEL EGFR MODULATORS AND USES THEREOF" y la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 13/917,514, presentada el 13 de junio de 2013, titulada "NOVEL EGFR MODULATORS AND USES THEREOF". Esta solicitud, en ciertos aspectos, se refiere a la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/586.718, presentada el 13 de enero de 2012, titulada "Heterocyclic Compounds and Uses as Anticancer Agents" y a la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 13/740.182, presentada el 12 de enero de 2013, titulada "HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USES AS ANTICANCER AGENTS."
- 10

Campo técnico

- 15 El campo de esta invención es compuestos farmacéuticos, composiciones y métodos, especialmente cuando están relacionados con composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos proliferativos y otras enfermedades relacionadas con la desregulación de una cinasa (tal como, pero no limitada a, EGFR (incluyendo HER), Alk, PDGFR, BLK, BMX/ETK, BTK, FLT3(D835Y), ITK, JAK1, JAK2, JAK3, TEC y TXK) y/o las rutas respectivas.

Técnica anterior

- 20 Las proteína cinasas son un grupo de enzimas que regulan diversos procedimientos biológicos importantes incluyendo, el crecimiento, la proliferación, la supervivencia, la invasión y la diferenciación celulares, la formación de órganos, la reparación y la regeneración de tejidos, etc. Las proteína cinasas ejercen sus funciones fisiológicas a través de la catálisis de la fosforilación de proteína y de ese modo modulan las actividades celulares. Debido a que las proteína cinasas tienen efectos intensos sobre las células, sus actividades están altamente reguladas. Las cinasas se activan o desactivan mediante fosforilación (a veces mediante autofosforilación), mediante la unión de proteínas activadoras o proteínas inhibidoras, o moléculas pequeñas, o al controlar su localización en la células con relación a sus sustratos. Se sabe que las disfunciones en las actividades de las cinasas, que surgen de anomalías genéticas o factores ambientales, están asociadas con muchas enfermedades. Varios estados patológicos graves, incluyendo el cáncer y la inflamación crónica, están asociados con la estimulación de la señalización intracelular y puesto que las cinasas retransmiten positivamente episodios de señalización, su inhibición ofrece un modo poderoso de inhibir o controlar cascadas de transducción de señales.
- 25

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR; ErbB-1; HER1 en seres humanos) es un miembro de la familia ErbB de receptores, una subfamilia de cuatro tirosina cinasas receptoras muy relacionadas: EGFR (ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). EGFR es el receptor de la superficie celular para miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (familia del EGF) de ligandos de proteínas extracelulares. Las mutaciones que afectan a la expresión o la actividad del EGFR podrían dar como resultado cáncer. El EGFR se presenta desregulado en la mayoría de los tipos de tumores sólidos, es decir, cáncer de pulmón, cáncer de mama y tumor cerebral. Se estima que las mutaciones, las amplificaciones o las regulaciones erróneas de EGFR o los miembros de la familia están implicadas en aproximadamente 30% de todos los cánceres epiteliales. Se han desarrollado enfoques terapéuticos basados en la inhibición de EGFR bien por un fármaco de anticuerpo o bien por un fármaco inhibidor molecular pequeño, tales como gefitinib y erlotinib. En el caso del cáncer de pulmón no microcítico, el gefitinib y el erlotinib han mostrado beneficio para aproximadamente 10-40% de los pacientes. Sin embargo, la resistencia adquirida a gefitinib o erlotinib después de un período de tratamiento se convierte en un problema clínico importante. La investigación ha confirmado que una razón principal de la resistencia desarrollada se debe a la presencia de una nueva mutación de T790M, que es el "portero" de EGFR. Posteriormente, se han desarrollado inhibidores que pueden vencer esta T790M y mostraron ventajas en el experimento clínico, tales como BIBW2992. Sin embargo, estos inhibidores de EGFR que tienen como diana T790M todavía tienen una actividad inhibidora relativa hacia EGFR silvestre, lo que limita la aplicación clínica. Se necesita desarrollar adicionalmente un tipo más eficaz de inhibidor de EGFR que se dirija sustancialmente a la mutación y no sustancialmente a la proteína silvestre.

40

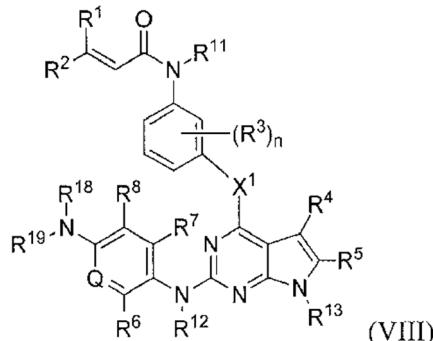
45

- 50 Otras proteína cinasas que son dianas útiles para productos farmacéuticos de molécula pequeña incluyen tirosina cinasa linfoide B (BLK), cinasa de Janus 1 (JAK1), cinasa de médula ósea sobre el cromosoma X (BMX/ETK), tirosina cinasa de Bruton (BTK), cinasa de Janus 2 (JAK2), cinasa de Janus 3 (JAK3), tirosina cinasa expresada en carcinoma hepatocelular (TEC), cinasa de linfocitos en reposo (TXK, también conocida como RLK), tirosina cinasa similar a FMS 3 (FLT3) y FLT3 (D835Y).

55 Sumario

La presente invención se dirige a ciertos derivados de pirrolopirimidina y composiciones farmacéuticas y a estos compuestos y composiciones para el uso en el tratamiento de trastornos proliferativos y otros.

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (VIII):



en la que

X^1 es O, NH, S, CH_2 o CF_2 ;

5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$,

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

10 cada uno de R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} o R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R^5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^6 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano y nitro;

R^7 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano y nitro;

15 R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR^9 o N ;

donde R^9 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano y nitro;

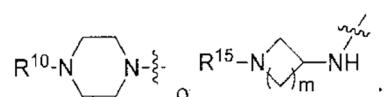
R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

20 R^{12} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{13} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , SO_2 -alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} y arilo C_{6-20} ,

en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halo; y

$-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ es (a)

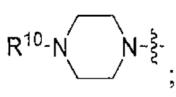


25 en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{15} es metilo no sustituido o es alquilo C_{2-4} no sustituido o sustituido con hidroxi, metoxi o halo; y

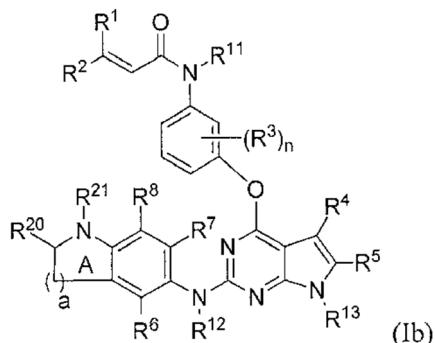
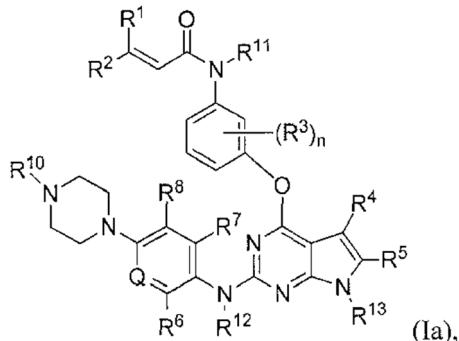
m es 1 o 2;

o es (b) donde R^{19} y R^9 tomados juntos forman un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} que no está sustituido o está sustituido con amino, hidroxilo o halo; y R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} o está ausente para satisfacer la valencia del anillo heteroarílico;

con la condición de que ninguno de R⁶ o R⁷ sea metoxi cuando NR¹⁸R¹⁹ sea


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) y (Ib):



5

en las que

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

10 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³;

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

15 R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR⁹ o N;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

20 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

a es uno o dos;

el Anillo A es un anillo aromático;

R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con amino, hidroxilo o halo; en donde R²¹ puede estar ausente según sea necesario para satisfacer la valencia;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

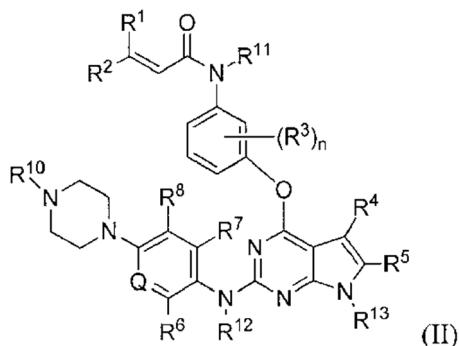
5 R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y arilo C₆₋₂₀,

en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II):



10

en la que

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

15 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³;

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

20 R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR⁹ o N;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

25 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

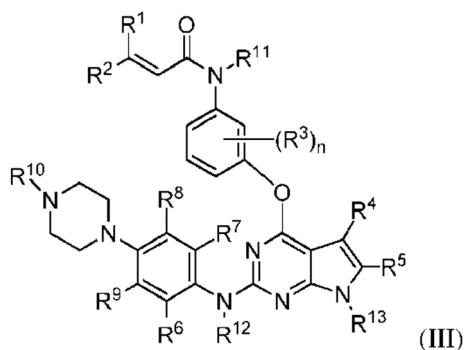
R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III):



en donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

5 n es un número de cero a 4;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³,

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

en donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

10 R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

15 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

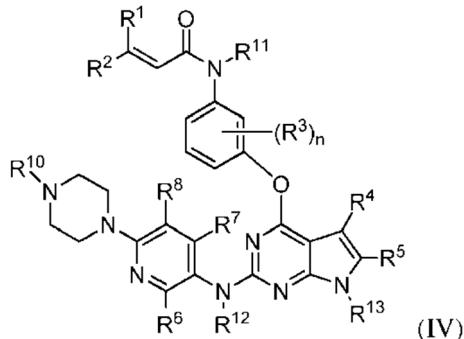
R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (IV):



en donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

25 R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³;

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

5 en donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

10 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

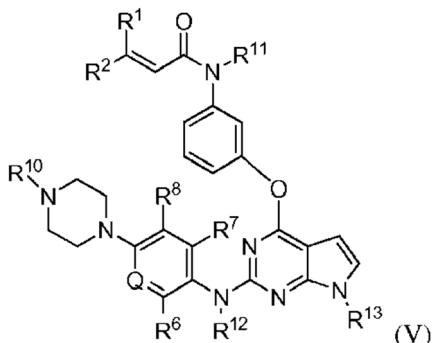
R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (V):



en donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

20 R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR⁹ o N;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

25 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

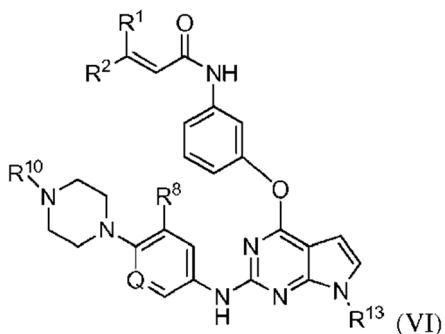
R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (VI):



en la que

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

5 Q es CR⁹ o N;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (VII) según se describe posteriormente.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I)-(VIII) es un compuesto seleccionado de las especies descritas o exemplificadas en la descripción detallada posterior.

15 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente divulgación también proporciona un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como un medicamento.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en terapia. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno 25 proliferativo.

Con los compuestos presentados en la presente memoria, se puede tratar una afección que esté asociada con la actividad inhibidora de EGFR que tiene como diana un EGFR mutado pero no el EGFR silvestre. Los compuestos de la invención se pueden administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento al administrar una cantidad eficaz de al menos 30 un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A este respecto, el EGFR mutado puede comprender una mutación T790M. La presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de tales enfermedades y afecciones médicas y el uso de tales compuestos y sales para el tratamiento de tales enfermedades y afecciones médicas.

Con los compuestos según la invención, se puede inhibir EGFR mutado en una célula, en donde la célula se pone en contacto con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal del mismo, y/o con al menos 35 una composición farmacéutica de las realizaciones, en donde el contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. A este respecto, el EGFR mutado puede comprender una mutación T790M.

Con los compuestos según la invención se puede tratar una enfermedad o afección médica asociada con una actividad inhibidora de cinasa, en donde a un sujeto que necesite tal tratamiento se le administra una cantidad eficaz de al menos 40 un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la cinasa se puede seleccionar del grupo que consiste en EGFR, EGFR (T790M), BLK, BMX/ETK, BTK, JAK2, JAK3, TEC, TXK, FLT3 y FLT3 (D835Y). Un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) también se puede usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de tales enfermedades y afecciones médicas y los compuestos y las sales se pueden usar para el tratamiento de tales enfermedades y afecciones médicas. Con los compuestos según la invención, se puede inhibir una

cinasa mutada en una célula, en donde la célula se pone en contacto con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o una sal del mismo, y/o con al menos una composición farmacéutica de las realizaciones, en donde el contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. A este respecto, la cinasa mutada puede ser FLT3 con una mutación D835Y.

- 5 Un experto normal en la especialidad reconocerá que los compuestos de Fórmula (II)-(VI) son compuestos de Fórmula (I) y que los compuestos de Fórmula (I)-(VII) son compuestos de Fórmula (VIII).

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La Figura 1 muestra la SDS-PAGE de ciertos efectores de células de cáncer de pulmón H1975 tratadas con concentraciones variables del Compuesto 3.

La Figura 2 muestra inmunotransferencias de ciertos efectores en tumores tratados con el Compuesto 3 a diversos intervalos de tiempo.

- 15 La Figura 3 muestra una gráfica de cambios en el peso corporal de ratones en los diferentes grupos en el modelo NCI-H1975.

La Figura 4 muestra una gráfica de cambios en el peso corporal de ratones en los diferentes grupos en el modelo HCC827.

La Figura 5 muestra una gráfica de cambios en el peso corporal de ratones en los diferentes grupos en el modelo A431.

La Figura 6 muestra una gráfica del volumen del tumor de ratones en los diferentes grupos en el modelo NCI-H1975.

- 20 La Figura 7 muestra una gráfica del volumen del tumor de ratones en los diferentes grupos en el modelo HCC827.

La Figura 8 muestra una gráfica del volumen del tumor de ratones en los diferentes grupos en el modelo A431.

Las Figuras 9A-9F muestran gráficas de SDS-PAGE (9A, 9C, 9E) e inhibición (9B, 9D, 9F) la fosforilación de Tyr1068 de EGFR y la señalización aguas abajo en células de cáncer de pulmón H1975 tratadas con concentraciones variables de Compuesto 3 (9A, 9B), Gefitinib (9C, 9D) y WZ4002 (9E, 9F).

- 25 Las Figuras 10A-10F muestran gráficas de SDS-PAGE (10A, 10C, 10E) e inhibición (10B, 10D, 10F) de la fosforilación de Tyr1068 de EGFR y la señalización aguas abajo en células mutantes en EGFR HCC-827 tratadas con concentraciones variables de Compuesto 3 (10A, 10B), Gefitinib (10C, 10D) y WZ4002 (10E, 10F).

- 30 Las Figuras 11A-11F muestran gráficas de SDS-PAGE (11A, 11C, 11E) e inhibición (11B, 11D, 11F) de la fosforilación de Tyr1068 de EGFR y la señalización aguas abajo en células A431 que expresan WT EGFR que se trataban con concentraciones variables de Compuesto 3 (11A, 11B), Gefitinib (11C, 11D) y WZ4002 (11E, 11F).

La Figura 12 muestra la inhibición de la fosforilación de EGFR en tejidos tumorales H1975 cuando se tratan con una sola dosis del Compuesto 3 a 12,5, 50 y 200 mg/kg.

La Figura 13 muestra la inhibición de la fosforilación de EGFR en tejidos tumorales H1975 cuando se tratan con ocho dosis de Compuesto 3 a 12,5 y 50 mg/kg, en comparación con Gefitinib a 100 mg/kg.

- 35 La Figura 14 muestra los resultados de un ensayo de seguimiento pulsátil basado en células que demuestran que el Compuesto 3 es un inhibidor irreversible de la proliferación de células H1975 con la mutación T790M de EGFR.

La Figura 15A muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra BLK. La Figura 15B muestra la curva de valoración de IC₅₀ para estaurosporina contra BLK.

La Figura 16 muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra BMX/ETK.

- 40 La Figura 17 muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra BTK.

La Figura 18 muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra FLT3 (D835Y).

La Figura 19 muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra ITK.

La Figura 20 muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra JAK2.

La Figura 21 muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra JAK3.

- 45 La Figura 22 muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra TEC.

La Figura 23 muestra la curva de valoración de IC₅₀ para el Compuesto 3 contra TXK.

Descripción detallada

La presente invención se dirige a ciertos derivados de pirrolopirimidina, a composiciones farmacéuticas y a estos compuestos y composiciones para el uso en el tratamiento de trastornos proliferativos. Estos compuestos que se describen en la presente exhiben actividad antitumoral, anticancerosa, antiinflamatoria, antiinfecciosa y antiproliferativa. En algunas realizaciones, se ha mostrado que los compuestos poseen actividad anticancerosa en ensayos basados en células que se describen en la presente que usan diversas líneas celulares cancerosas, que demuestran una actividad inhibidora de EGFR muy eficaz que elige como diana sustancialmente la mutación y no sustancialmente la proteína silvestre. En algunas realizaciones, el EGFR mutado comprende una mutación T790M. Según esto, los compuestos y las composiciones que comprenden los compuestos de las realizaciones son útiles para tratar afecciones caracterizadas por esas células cancerosas mutadas. En ciertos casos, los compuestos son útiles para tratar sarcoma, cáncer epidermoide, fibrosarcoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma gástrico, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer ovárico, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cánceres de cabeza y cuello y cáncer pancreático.

En otras realizaciones, se ha mostrado que los compuestos tienen actividad contra una gama de proteína cinasas, incluyendo EGFR, EGFR (T790M), BLK, BMX/ETK, BTK, JAK2, JAK3, TEC, TXK, FLT3 y FLT3 (D835Y). En ciertos casos, los compuestos son útiles para tratar cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades relacionadas inmunológicamente. En otras realizaciones, tales enfermedades están mediadas por al menos una cinasa seleccionada de BTK, JAK3, ITK y BMX. En otras realizaciones, los cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades mediadas inmunológicamente son mediados por linfocitos B, linfocitos T o ambos activados anormalmente. En otras realizaciones, las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades mediadas inmunológicamente son artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatía, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil, otras afecciones artísticas, lupus, lupus eritematoso sistémico (SLE), una enfermedad relacionada con la piel, psoriasis, ojo seco, eccema, dermatitis, dermatitis atópica, dolor, un trastorno pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), sarcoidosis pulmonar, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad cardiovascular, arterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, lesión por reperfusión cardíaca, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, asma, síndrome de Sjogren, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, urticaria (cnidosis), esclerosis múltiple, escleroderma, rechazo de trasplante de órganos, injerto heteroplástico, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedades asociadas con la diabetes, inflamación, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis alérgica, bronquitis alérgica, sinusitis alérgica, leucemia, linfoma, linfoma de células B, linfoma de células T, mieloma, leucemia linfóide aguda (ALL), leucemia linfóide crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), tricoleucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasmas mieloproliferativos (MPN), linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular, sarcoma, cáncer epidermoide, fibrosarcoma, cáncer del cuello uterino, carcinoma gástrico, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer ovárico, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cánceres de cabeza y cuello o cáncer pancreático. En otras realizaciones, las enfermedades son una enfermedad autoinmunitaria o trastornos inflamatorios inducidos por trasplantes incluyendo, pero no limitados a, alotrasplante, enfermedad del injerto contra el hospedador o diabetes autoinmunitaria.

Antes de que se describa adicionalmente la presente invención, se ha de entender que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que estas, por supuesto, pueden variar. Se ha de entender además que la terminología usada en la presente tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no está destinada a ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

Cabe destacar que según se usa en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un(a)", "un" y "el/la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Cabe destacar además que las reivindicaciones pueden estar redactadas para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta exposición está destinada a servir como una base antecedente para el uso de terminología exclusiva tal como "solamente", "sólo" y similares en relación con la mención de elementos de las reivindicaciones o el uso de una limitación "negativa".

Según se usan en la presente, los términos "que incluye(n)", "que contiene(n)" y "que comprende(n)" se usan en su sentido no limitativo abierto.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, se use explícitamente o no el término "aproximadamente", cada cantidad dada en la presente se refiere al valor real dado y también se entiende que se refiere a la aproximación a este valor dado que se inferiría razonablemente basándose en la experiencia normal en la especialidad, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidos a condiciones experimentales y/o de medida para este valor dado. Siempre que se dé un rendimiento como un porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podría obtener bajo las condiciones

estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones en masa, a menos que se indique otra cosa.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por un experto normal en la especialidad a la que pertenece esta invención.

- 5 Aunque también se pueden usar en la práctica o las pruebas de la presente invención cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, los métodos y materiales preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en la presente mediante referencia para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

- 10 Excepto cuando se indique otra cosa, los métodos y las técnicas de las presentes realizaciones generalmente se realizan según métodos convencionales bien conocidos en la especialidad y que se describen en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véanse, p. ej., Loudon, Organic Chemistry, Cuarta Edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, Quinta Edición, Wiley-Interscience, 2001.

- 15 La nomenclatura usada en la presente para nombrar los compuestos en cuestión se ilustra en los Ejemplos de la presente. Esta nomenclatura se ha derivado generalmente usando el software AutoNom disponible comercialmente (MDL, San Leandro, Calif.).

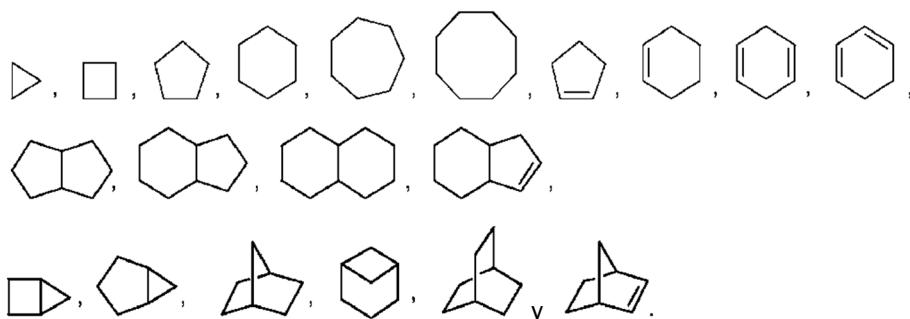
- 20 Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. A la inversa, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar separadamente o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones que tratan de los grupos químicos representados por las variables son abarcadas específicamente por la presente invención y se divultan en la presente como si todas y cada una de las combinaciones se divulgaran individualmente y explícitamente, hasta el punto de que estas combinaciones abarcan compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y probar con respecto a la actividad biológica).
25 Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos listados en las realizaciones que describen estas variables también son abarcadas específicamente por la presente invención y se divultan en la presente como si todas y cada una de estas subcombinaciones de grupos químicos se divulgaran en la presente individualmente y explícitamente.

Términos químicos

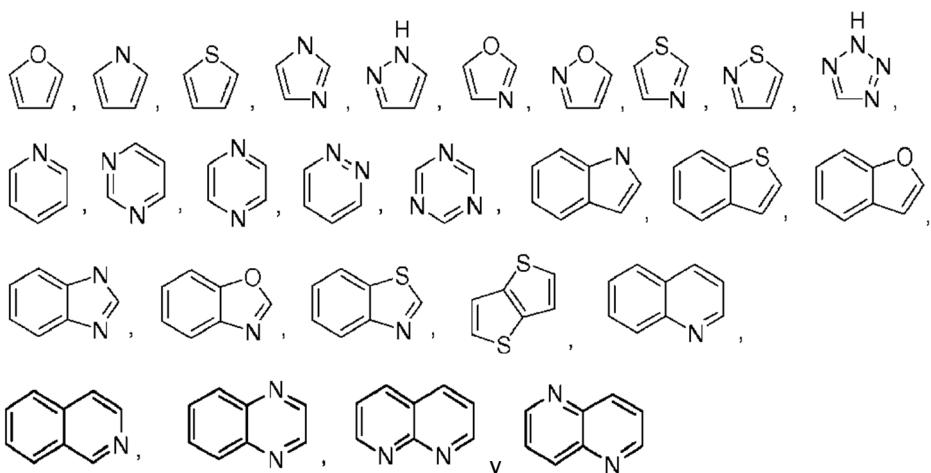
- 30 El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que a la luz de la experiencia normal en la especialidad y las enseñanzas proporcionadas en la presente se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos precedentes.
- 35 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como el definido anteriormente, unido a un átomo de oxígeno. El grupo alcoxi está conectado a la estructura originaria a través del átomo de oxígeno.

El término "amino" se refiere a un grupo -NH₂ o un grupo mono- o dialquilamino.

- 40 El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado, policíclico con puente o policíclico tipo espiro que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en la forma de restos unidos apropiadamente:



- 45 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico condensado o policíclico condensado (estructura anular que tiene átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en la forma de restos unidos apropiadamente:



- 5 El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúoro, bromo o yodo. El término "haloalquilo" significa un alquilo según se define anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalcoxi" significa un alcoxi según se define anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

10 El término "acilo" se refiere a un grupo R-C(O)- de 1 a 10 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada o cíclica o una combinación de las mismas, ligado a la estructura originaria a través de una funcionalidad carbonilo. Este grupo puede ser saturado o insaturado y alifático o aromático.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "nitro" se refiere al grupo -NO₂.

El término "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

15 Los expertos en la especialidad reconocerán que las especies listadas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

20 El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado soporta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no soporta sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, se entiende que la sustitución está presente en cualquier posición del sistema permitida por la valencia.

25 Cualquier fórmula representada en la presente está destinada a representar un compuesto de esa fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. Por ejemplo, una fórmula dada en la presente está destinada a incluir una forma racémica o uno o más isómeros enantiómeros, diastereoisómeros o geométricos o una mezcla de los mismos. Adicionalmente, cualquier fórmula dada en la presente está destinada a referirse a un hidrato, solvato o polimorfo de este compuesto o una mezcla de los mismos.

30 Cualquier fórmula dada en la presente también está destinada a representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de las realizaciones incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²⁵I, respectivamente. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ¹⁴C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ²H o ³H), técnicas de detección u obtención de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía digital de emisión monofotónica (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ¹⁸F o ¹¹C se puede preferir particularmente para estudios de PET o SPECT. Por otra parte, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente al llevar a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritos posteriormente al sustituir un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para un reactivo no marcado isotópicamente.

35 Se entiende que la nomenclatura "C_{i-j}" con j > i, cuando se aplica en la presente a una clase de sustituyentes, se refiere a realizaciones para las que se observan independientemente todos y cada uno de los números de miembros carbonados, de i a j incluyendo i y j. A modo de ejemplo, el término C₁₋₃ se refiere independientemente a realizaciones

40

45

que tienen un miembro carbonado (C_1), realizaciones que tienen dos miembros carbonados (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros carbonados (C_3).

Se entiende que cualquier disustituyente mencionado en la presente abarca las diversas posibilidades de ligazón cuando están permitidas más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -A-B-, cuando A ≠ B, se refiere en la presente a este disustituyente con A ligado a un primer miembro sustituido y B ligado a un segundo miembro sustituido y también se refiere a este disustituyente con A ligado al segundo miembro sustituido y B ligado al primer miembro sustituido.

La presente divulgación proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por las Fórmulas (I)-(VIII), preferiblemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en la 10 presente y composiciones farmacéuticas que comprenden estas sales y métodos de uso de estas sales.

Se entiende que una "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un ácido o una base libre de un compuesto representado en la presente que sea atóxica, biológicamente tolerable o biológicamente adecuada de otro modo para la administración al sujeto. Véase, generalmente, S.M. Berge, y cols., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el 15 contacto con los tejidos de sujetos sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesivas. Un compuesto descrito en la presente puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, ambos tipos de grupos funcionales o más de uno de cada tipo y según esto reaccionar con un número de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, 20 monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, 25 fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos.

Para un compuesto de las Fórmulas (I)-(VIII) que contiene un nitrógeno básico, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la especialidad, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido 30 propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salícílico, ácido oleico, ácido palmitíco, ácido láurico, un ácido piranosídlico, tal como glucurónico o ácido galacturónico, un α-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido 35 glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico o cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los dados como ejemplos en la presente y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel normal de experiencia en esta tecnología. En ciertas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de HCl, sal de ácido maleico, sal 40 de HBr, sal de ácido hidroxibutanodioico, sal de ácido fumárico, sal de ácido láctico, sal de ácido tartárico o sal de ácido metanosulfónico.

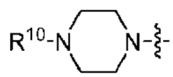
La presente divulgación proporciona profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmulas (I)-(VIII) y su uso en el tratamiento terapéutico. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto indicado que, después de la administración a un sujeto, da el compuesto *in vivo* a través de un procedimiento químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática o bajo condiciones fisiológicas (p. ej., un profármaco al ser llevado hasta pH fisiológico se convierte en el compuesto de las Fórmulas (I)-(VIII)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es atóxico, biológicamente tolerable y adecuado biológicamente de otro modo para la administración al sujeto. Procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La presente divulgación proporciona metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de las Fórmulas (I)-(VIII) y usos de estos metabolitos en los métodos de las realizaciones. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de las Fórmulas (I)-(VIII) o una sal del mismo. Profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar usando técnicas habituales conocidas o disponibles en la especialidad. Véanse, p. ej., Bertolini y cols., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan y cols., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 55 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krosgaard-Larsen y cols., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

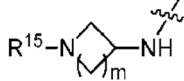
Realizaciones representativas

Fórmula (VIII)

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (VIII). En algunas realizaciones, X¹ es O o NH. En otras realizaciones, X¹ es CH₂ o CF₂. En otras realizaciones adicionales, X¹ es O.



En algunas realizaciones de Fórmula (VIII), -NR¹⁸R¹⁹ es . En otras realizaciones, -NR¹⁸R¹⁹ es



5 R¹⁵ es fluoroetilo. En algunas realizaciones, m es 1. En otras realizaciones, m es 2.

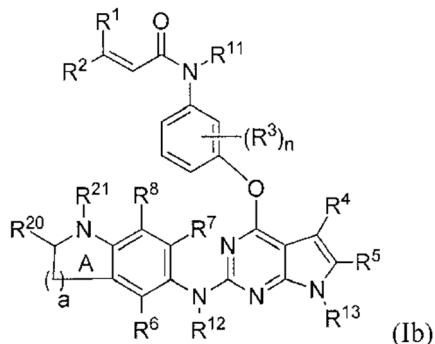
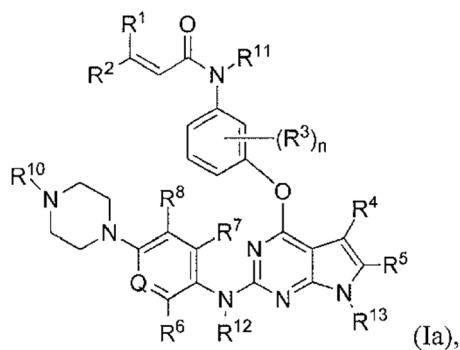
En algunas realizaciones, R⁹ y R¹⁹ tomados juntos forman un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁹ y R⁹ juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ que no está sustituido o está sustituido con amino. En algunas realizaciones, el anillo heteroarílico está sustituido con dimetilaminometilo o piperidinilmethyl. En otras realizaciones, R⁹ y R¹⁹ tomados juntos forman pirrol o 10 piridina. En algunas realizaciones, R¹⁸ es dimetilaminoetilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es metoxi. En otras realizaciones, R⁷ es metoxi. En ciertos casos, R⁷ es hidrógeno o metoxi.

15 En algunas realizaciones de la Fórmula (VIII), cada variable de la presente se define como se describe posteriormente para una cualquiera de las Fórmulas (I)-(VII) o realizaciones de las mismas. En particular, ciertas realizaciones de la Fórmula (VIII) son como se definen para cada variable para la Fórmula (I) posterior y dichas definiciones se incorporan en la presente mediante referencia.

Fórmula (I)

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) y (Ib):



20

en las que

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

25 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³;

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

5 R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR⁹ o N;

donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

10 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

a es uno o dos;

el Anillo A es un anillo aromático;

R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con amino, hidroxilo o halo; en donde R²¹ puede no estar presente para satisfacer la valencia;

15 R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, SO₂-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇ y arilo C₆₋₂₀,

en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Se entiende que la Fórmula (I) se refiere a la Fórmula (Ia) y la Fórmula (Ib).

En la Fórmula (I), R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es metilo o etilo. En ciertos casos, R² es hidrógeno. En ciertos casos, R² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R² es metilo o etilo. En ciertos casos, R¹ y R² son cada uno hidrógeno.

25 En la Fórmula (I), n es un número de cero a 4. En ciertos casos, n es cero. En ciertos casos, n es uno. En ciertos casos, n es 2. En ciertos casos, n es 3. En ciertos casos, n es 4.

En la Fórmula (I), R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro. En ciertos casos, R³ es halo. En ciertos casos, R³ es hidroxilo. En ciertos casos, R³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R³ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R³ es ciano. En ciertos casos, R³ es nitro.

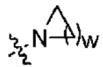
30 En la Fórmula (I), R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³; en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y en donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros. En ciertos casos, R⁴ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇. En ciertos casos, R⁴ es -NR²²R²³.

35 En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con amino. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -NH₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -N(CH₃)₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con -NH₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con -N(CH₃)₂.

40 En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₄ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₅₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₇ no sustituido.

45 En ciertos casos, R⁴ es -NR²²R²³, en donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ son hidrógeno. En ciertos casos, R²² y R²³ son alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R²² y R²³ son alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R²² y R²³ son metilo.

En ciertos casos, R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros, de modo que R^4 sea



, donde w es un número de 1 a 8. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 3 miembros. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 4 miembros. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 5 miembros. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 6 miembros. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 7 miembros.

En la Fórmula (I), R^5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^5 es hidrógeno. En ciertos casos, R^5 es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^5 es metilo. En ciertos casos, R^5 es etilo. En ciertos casos, R^5 es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R^5 es alquilo C₄₋₆.

10 En la Fórmula (I), R^6 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R^6 es hidrógeno. En ciertos casos, R^6 es halo. En ciertos casos, R^6 es fluoro. En ciertos casos, R^6 es cloro. En ciertos casos, R^6 es bromo. En ciertos casos, R^6 es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^6 es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^6 es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R^6 es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R^6 es hidroxilo. En ciertos casos, R^6 es ciano. En ciertos casos, R^6 es nitro.

15 En la Fórmula (I), R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁷ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁷ es halo. En ciertos casos, R⁷ es fluoro. En ciertos casos, R⁷ es cloro. En ciertos casos, R⁷ es bromo. En ciertos casos, R⁷ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁷ es ciano. En ciertos casos, R⁷ es nitro.

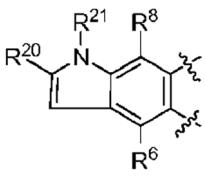
En la Fórmula (I), R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R^8 es hidrógeno. En ciertos casos, R^8 es halo. En ciertos casos, R^8 es fluoro. En ciertos casos, R^8 es cloro. En ciertos casos, R^8 es bromo. En ciertos casos, R^8 es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^8 es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^8 es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R^8 es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R^8 es hidroxilo. En ciertos casos, R^8 es ciano. En ciertos casos, R^8 es nitro.

En la Fórmula (I), Q es CR^9 o N. En ciertos casos, Q es CR^9 . En ciertos casos, Q es N.

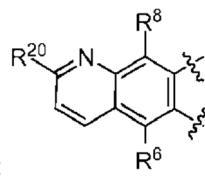
25 En la Fórmula (I), R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁹ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁹ es fluoro. En ciertos casos, R⁹ es cloro. En ciertos casos, R⁹ es bromo. En ciertos casos, R⁹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁹ es ciano. En ciertos casos, R⁹ es nitro. En ciertos casos, R⁹ es hidrógeno o fluoro.

30 En la Fórmula (I), R^{10} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^{10} es hidrógeno. En ciertos casos, R^{10} es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^{10} es metilo. En ciertos casos, R^{10} es etilo. En ciertos casos, R^{10} es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R^{10} es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (I), a es uno o dos y el Anillo A es un anillo aromático. En ciertos casos, a es uno, según se muestra:



. En ciertos casos, a es dos, según se muestra:



35 En la Fórmula (I), R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con amino, hidroxilo o halo; en donde R^{21} puede no estar presente para satisfacer la valencia. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C₁₋₆, sustituido con amino. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C₁₋₆, sustituido con -NR²⁴R²⁵, en donde R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C₁₋₆, sustituido con -NR²⁴R²⁵, en donde R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C₁₋₆, sustituido con -NR²⁴R²⁵, en donde R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C₁₋₃, sustituido con -NR²⁴R²⁵, en donde R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C₁₋₆, sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R^{20} y R^{21} son alquilo C₁₋₆, sustituido con halo.

En la Fórmula (I), R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^{11} es hidrógeno. En ciertos casos, R^{11} es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^{11} es metilo. En ciertos casos, R^{11} es etilo. En ciertos casos, R^{11} es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R^{11} es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (I), R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es hidrógeno. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es metilo. En ciertos casos, R¹² es etilo. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₄₋₆.

5 En la Fórmula (I), R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, SO₂-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo. En ciertos casos, R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es acilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es SO₂-alquilo(C₁₋₆). En ciertos casos, R¹³ es cicloalquilo C₃₋₇. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo o halo.

10 En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mOH, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆.

En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con halo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mX, en donde m es un número de uno a 3 y X es halo. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con fluoro. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)₂F.

15 En ciertos casos, R¹³ es acilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es acilo C₁. En ciertos casos, R¹³ es acilo C₂. En ciertos casos, R¹³ es acilo C₃. En ciertos casos, R¹³ es acilo C₄₋₆.

En ciertos casos, R¹³ es SO₂-alquilo(C₁₋₆). En ciertos casos, R¹³ es SO₂-alquilo(C₁). En ciertos casos, R¹³ es SO₂-alquilo(C₂). En ciertos casos, R¹³ es SO₂-alquilo(C₃). En ciertos casos, R¹³ es SO₂-alquilo(C₄₋₆).

20 En ciertos casos, R¹³ es cicloalquilo C₃₋₇. En ciertos casos, R¹³ es cicloalquilo C₃ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es cicloalquilo C₄ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es cicloalquilo C₅₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es cicloalquilo C₇ no sustituido.

En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con halo.

25 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R⁹ es fluoro.

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹⁰ es metilo.

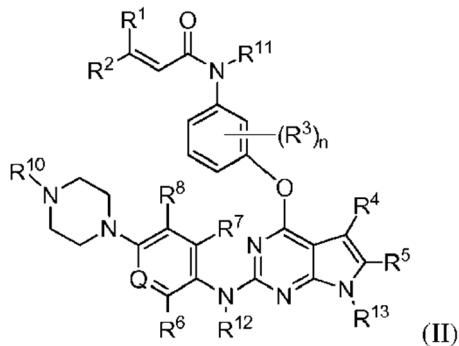
30 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es hidrógeno.

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -CH₂OH.

35 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3.

Fórmula (II)

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II):



en la que

40 R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R^3 se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³;

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

5 cada uno de R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R^{22} y R^{21} pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R^5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R^6 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R^7 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

10 R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR⁹ o N;

donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R^{10} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

15 R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R^{12} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R^{13} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En la Fórmula (II), R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^1 es hidrógeno. En ciertos casos, R^1 es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^1 es metilo o etilo. En ciertos casos, R^2 es hidrógeno. En ciertos casos, R^2 es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^2 es metilo o etilo. En ciertos casos, R^1 y R^2 son hidrógeno.

25 En la Fórmula (II), n es un número de cero a 4. En ciertos casos, n es cero. En ciertos casos, n es uno. En ciertos casos, n es 2. En ciertos casos, n es 3. En ciertos casos, n es 4.

En la Fórmula (II), R^3 se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro. En ciertos casos, R^3 es halo. En ciertos casos, R^3 es hidroxilo. En ciertos casos, R^3 es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^3 es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R^3 es ciano. En ciertos casos, R^3 es nitro.

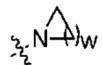
30 En la Fórmula (II), R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³; en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y en donde cada uno de R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R^{22} y R^{21} pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros. En ciertos casos, R^4 es hidrógeno. En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^4 es cicloalquilo C₃₋₇. En ciertos casos, R^4 es -NR²²R²³.

35 En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con amino. En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -NH₂. En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -N(CH₃)₂. En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con -NH₂. En ciertos casos, R^4 es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con -N(CH₃)₂.

40 En ciertos casos, R^4 es cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido. En ciertos casos, R^4 es cicloalquilo C₃ no sustituido. En ciertos casos, R^4 es cicloalquilo C₄ no sustituido. En ciertos casos, R^4 es cicloalquilo C₅₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R^4 es cicloalquilo C₇ no sustituido.

45 En ciertos casos, R^4 es -NR²²R²³ en donde cada uno de R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} son hidrógeno. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} son alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} son alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R^{22} y R^{23} son metilo.

En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros, de modo que R⁴ sea



, donde w es un número de 1 a 8. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3

miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 4 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 5 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 6 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 7 miembros.

5

En la Fórmula (II), R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁵ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁵ es metilo. En ciertos casos, R⁵ es etilo. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₄₋₆.

10

En la Fórmula (II), R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁶ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶ es halo. En ciertos casos, R⁶ es fluoro. En ciertos casos, R⁶ es cloro. En ciertos casos, R⁶ es bromo. En ciertos casos, R⁶ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁶ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁶ es ciano. En ciertos casos, R⁶ es nitro.

15

En la Fórmula (II), R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁷ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁷ es halo. En ciertos casos, R⁷ es fluoro. En ciertos casos, R⁷ es cloro. En ciertos casos, R⁷ es bromo. En ciertos casos, R⁷ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁷ es ciano. En ciertos casos, R⁷ es nitro.

20

En la Fórmula (II), R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁸ es halo. En ciertos casos, R⁸ es fluoro. En ciertos casos, R⁸ es cloro. En ciertos casos, R⁸ es bromo. En ciertos casos, R⁸ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁸ es ciano. En ciertos casos, R⁸ es nitro.

En la Fórmula (II), Q es CR⁹ o N. En ciertos casos, Q es CR⁹. En ciertos casos, Q es N.

25

En la Fórmula (II), R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁹ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁹ es fluoro. En ciertos casos, R⁹ es cloro. En ciertos casos, R⁹ es bromo. En ciertos casos, R⁹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁹ es ciano. En ciertos casos, R⁹ es nitro.

30

En la Fórmula (II), R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R¹⁰ es etilo. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₄₋₆.

35

En la Fórmula (II), R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹¹ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹¹ es metilo. En ciertos casos, R¹¹ es etilo. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (II), R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es hidrógeno. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es metilo. En ciertos casos, R¹² es etilo. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₄₋₆.

40

En la Fórmula (II), R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo. En ciertos casos, R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀.

En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mOH, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆.

45

En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con halo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mX, en donde m es un número de uno a 3 y X es halo. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con fluoro. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)₂F.

En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con halo.

50

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R⁹ es fluoro.

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹⁰ es metilo.

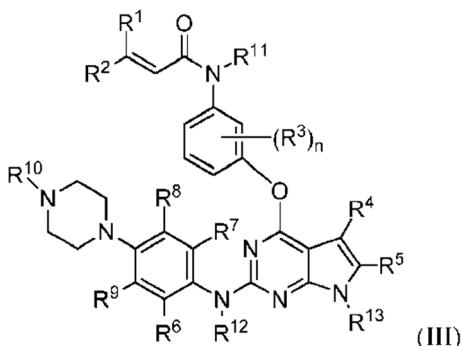
En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es hidrógeno.

- 5 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -CH₂OH.

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3.

10 Fórmula (III)

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III):



en la que

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

- 15 R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³,

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

- 20 en donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

- 25 R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

- 30 R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la Fórmula (III), R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es metilo o etilo. En ciertos casos, R² es hidrógeno. En ciertos casos, R² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R² es metilo o etilo. En ciertos casos, R¹ y R² son hidrógeno.

En la Fórmula (III), n es un número de cero a 4. En ciertos casos, n es cero. En ciertos casos, n es uno. En ciertos casos, n es 2. En ciertos casos, n es 3. En ciertos casos, n es 4.

En la Fórmula (III), R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro. En ciertos casos, R³ es halo. En ciertos casos, R³ es hidroxilo. En ciertos casos, R³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R³ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R³ es ciano. En ciertos casos, R³ es nitro.

En la Fórmula (III), R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³, en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y en cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros. En ciertos casos, R⁴ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇. En ciertos casos, R⁴ es -NR²²R²³.

En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con amino. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -NH₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -N(CH₃)₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con -NH₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con -N(CH₃)₂.

En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₄ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₅₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₇ no sustituido.

En ciertos casos, R⁴ es -NR²²R²³ en donde cada uno de R²² y R²³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ son hidrógeno. En ciertos casos, R²² y R²³ son alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R²² y R²³ son alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R²² y R²³ son metilo.

En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros, de modo que R⁴ sea



, donde w es un número de 1 a 8. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 4 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 5 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 6 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 7 miembros.

En la Fórmula (III), R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁵ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁵ es metilo. En ciertos casos, R⁵ es etilo. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (III), R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁶ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶ es halo. En ciertos casos, R⁶ es fluoro. En ciertos casos, R⁶ es cloro. En ciertos casos, R⁶ es bromo. En ciertos casos, R⁶ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁶ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁶ es ciano. En ciertos casos, R⁶ es nitro.

En la Fórmula (III), R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁷ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁷ es halo. En ciertos casos, R⁷ es fluoro. En ciertos casos, R⁷ es cloro. En ciertos casos, R⁷ es bromo. En ciertos casos, R⁷ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁷ es ciano. En ciertos casos, R⁷ es nitro.

En la Fórmula (III), R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁸ es halo. En ciertos casos, R⁸ es fluoro. En ciertos casos, R⁸ es cloro. En ciertos casos, R⁸ es bromo. En ciertos casos, R⁸ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁸ es ciano. En ciertos casos, R⁸ es nitro.

En la Fórmula (III), R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁹ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁹ es fluoro. En ciertos casos, R⁹ es cloro. En ciertos casos, R⁹ es bromo. En ciertos casos, R⁹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁹ es ciano. En ciertos casos, R⁹ es nitro.

En la Fórmula (III), R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R¹⁰ es etilo. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (III), R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹¹ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹¹ es metilo. En ciertos casos, R¹¹ es etilo. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₄₋₆.

5 En la Fórmula (III), R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es hidrógeno. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es metilo. En ciertos casos, R¹² es etilo. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (III), R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo. En ciertos casos, R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀.

10 En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mOH, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆.

15 En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con halo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mX, en donde m es un número de uno a 3 y X es halo. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con fluoro. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)₂F.

En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con halo.

20 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R⁹ es fluoro.

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹⁰ es metilo.

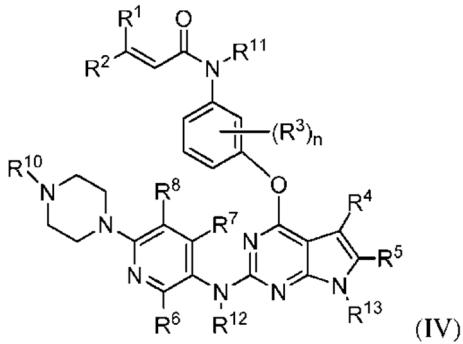
En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es hidrógeno.

25 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -CH₂OH.

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3.

30 Fórmula (IV)

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (IV):



en la que

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

35 R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³,

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

en donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

5 R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

10 R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la Fórmula (IV), R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es metilo o etilo. En ciertos casos, R² es hidrógeno. En ciertos casos, R² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R² es metilo o etilo. En ciertos casos, R¹ y R² son hidrógeno.

En la Fórmula (IV), n es un número de cero a 4. En ciertos casos, n es cero. En ciertos casos, n es uno. En ciertos casos, n es 2. En ciertos casos, n es 3. En ciertos casos, n es 4.

20 En la Fórmula (IV), R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro. En ciertos casos, R³ es halo. En ciertos casos, R³ es hidroxilo. En ciertos casos, R³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R³ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R³ es ciano. En ciertos casos, R³ es nitro.

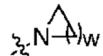
25 En la Fórmula (IV), R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³, en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y en donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²¹ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros. En ciertos casos, R⁴ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇. En ciertos casos, R⁴ es -NR²²R²³.

30 En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con amino. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -NH₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con -N(CH₃)₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con -NH₂. En ciertos casos, R⁴ es alquilo C₁₋₃ que está sustituido con -N(CH₃)₂.

En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₇ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₃ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₄ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₅₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R⁴ es cicloalquilo C₇ no sustituido.

35 En ciertos casos, R⁴ es -NR²²R²³ en donde cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ son hidrógeno. En ciertos casos, R²² y R²³ son alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R²² y R²³ son alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R²² y R²³ son metilo.

En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros, de modo que R⁴ sea



40 , donde w es un número de 1 a 8. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 4 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 5 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 6 miembros. En ciertos casos, R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 7 miembros.

45 En la Fórmula (IV), R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁵ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁵ es metilo. En ciertos casos, R⁵ es etilo. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R⁵ es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (IV), R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁶ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶ es halo. En ciertos casos, R⁶ es fluoroo.

En ciertos casos, R⁶ es cloro. En ciertos casos, R⁶ es bromo. En ciertos casos, R⁶ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁶ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁶ es ciano. En ciertos casos, R⁶ es nitró.

5 En la Fórmula (IV), R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitró. En ciertos casos, R⁷ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁷ es halo. En ciertos casos, R⁷ es fluoro. En ciertos casos, R⁷ es cloro. En ciertos casos, R⁷ es bromo. En ciertos casos, R⁷ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁷ es ciano. En ciertos casos, R⁷ es nitró.

10 En la Fórmula (IV), R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitró. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁸ es halo. En ciertos casos, R⁸ es fluoro. En ciertos casos, R⁸ es cloro. En ciertos casos, R⁸ es bromo. En ciertos casos, R⁸ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁸ es ciano. En ciertos casos, R⁸ es nitró.

15 En la Fórmula (IV), R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R¹⁰ es etilo. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (IV), R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es hidrógeno. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹¹ es metilo. En ciertos casos, R¹¹ es etilo. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₄₋₆.

20 En la Fórmula (IV), R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es hidrógeno. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es metilo. En ciertos casos, R¹² es etilo. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₄₋₆.

25 En la Fórmula (IV), R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo. En ciertos casos, R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀.

En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mOH, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆.

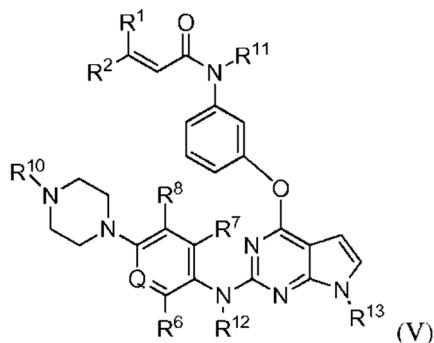
30 En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con halo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mX, en donde m es un número de uno a 3 y X es halo. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con fluoro. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)₂F.

En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con halo.

35 En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3.

Fórmula (V)

40 La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (V):



en la que

- R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
- R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- 5 Q es CR⁹ o N;
- R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- 10 R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En la Fórmula (V), R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es metilo o etilo. En ciertos casos, R² es hidrógeno. En ciertos casos, R² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R² es metilo o etilo. En ciertos casos, R¹ y R² son hidrógeno.
- 15 En la Fórmula (V), R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁶ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶ es halo. En ciertos casos, R⁶ es fluoro. En ciertos casos, R⁶ es cloro. En ciertos casos, R⁶ es bromo. En ciertos casos, R⁶ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁶ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁶ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁶ es ciano. En ciertos casos, R⁶ es nitro.
- 20 En la Fórmula (V), R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁷ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁷ es halo. En ciertos casos, R⁷ es fluoro. En ciertos casos, R⁷ es cloro. En ciertos casos, R⁷ es bromo. En ciertos casos, R⁷ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es alcoxi C₂₋₆. En ciertos casos, R⁷ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁷ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁷ es ciano. En ciertos casos, R⁷ es nitro.
- 25 En la Fórmula (V), R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁸ es halo. En ciertos casos, R⁸ es fluoro. En ciertos casos, R⁸ es cloro. En ciertos casos, R⁸ es bromo. En ciertos casos, R⁸ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁸ es ciano. En ciertos casos, R⁸ es nitro.
- 30 En la Fórmula (V), Q es CR⁹ o N. En ciertos casos, Q es CR⁹. En ciertos casos, Q es N.
- En la Fórmula (V), R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁹ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁹ es fluoro. En ciertos casos, R⁹ es cloro. En ciertos casos, R⁹ es bromo. En ciertos casos, R⁹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁹ es ciano. En ciertos casos, R⁹ es nitro.
- 35 En la Fórmula (V), R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R¹⁰ es etilo. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₄₋₆.
- 40 En la Fórmula (V), R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹¹ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹¹ es metilo. En ciertos casos, R¹¹ es etilo. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹¹ es alquilo C₄₋₆.
- 45 En la Fórmula (V), R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es hidrógeno. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹² es metilo. En ciertos casos, R¹² es etilo. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹² es alquilo C₄₋₆.
- En la Fórmula (V), R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo. En ciertos casos, R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀.

En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mOH, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆.

5 En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con halo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mX, en donde m es un número de uno a 3 y X es halo. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con fluoro. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)₂F.

En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con halo.

10 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R⁹ es fluoro.

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹⁰ es metilo.

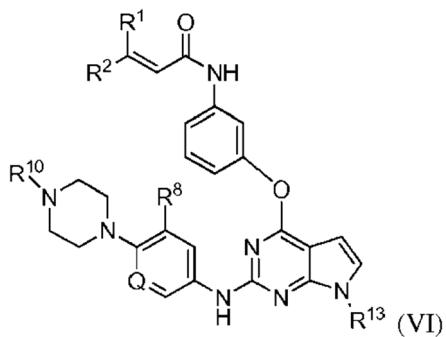
15 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es hidrógeno.

En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -CH₂OH.

20 En ciertos casos, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3.

Fórmula (VI)

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (VI):



en la que

25 R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR⁹ o N;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

30 R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la Fórmula (VI), R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹ es metilo o etilo. En ciertos casos, R² es hidrógeno. En ciertos casos, R² es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R² es metilo o etilo. En ciertos casos, R¹ y R² son hidrógeno.

En la Fórmula (VI), R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁸ es halo. En ciertos casos, R⁸ es fluoro. En ciertos casos, R⁸ es cloro. En ciertos casos, R⁸ es bromo. En ciertos casos, R⁸ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸

es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁸ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁸ es ciano. En ciertos casos, R⁸ es nitro.

En la Fórmula (VI), Q es CR⁹ o N. En ciertos casos, Q es CR⁹. En ciertos casos, Q es N.

5 En la Fórmula (VI), R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro. En ciertos casos, R⁹ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁹ es fluoro. En ciertos casos, R⁹ es cloro. En ciertos casos, R⁹ es bromo. En ciertos casos, R⁹ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es haloalcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R⁹ es hidroxilo. En ciertos casos, R⁹ es ciano. En ciertos casos, R⁹ es nitro.

10 En la Fórmula (VI), R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R¹⁰ es etilo. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₁₋₃. En ciertos casos, R¹⁰ es alquilo C₄₋₆.

En la Fórmula (VI), R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo. En ciertos casos, R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀.

15 En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mOH, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆.

20 En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con halo. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mX, en donde m es un número de uno a 3 y X es halo. En ciertos casos, R¹³ es alquilo C₁₋₆ que está sustituido con fluoro. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R¹³ es -(CH₂)₂F.

En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ no sustituido. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con hidroxilo. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con alcoxi C₁₋₆. En ciertos casos, R¹³ es arilo C₆₋₂₀ que está sustituido con halo.

25 En ciertos casos, R⁸ y R⁹ son hidrógeno. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno y R⁹ es halo. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno y R⁹ es fluoro.

En ciertos casos, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹⁰ es metilo. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹⁰ es metilo.

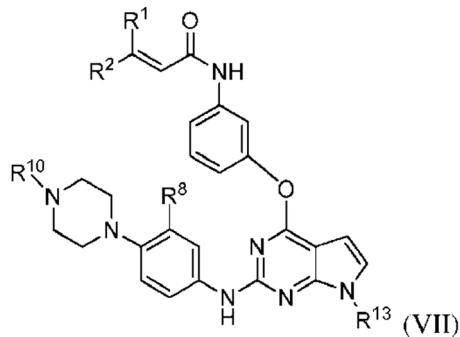
30 En ciertos casos, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es hidrógeno. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es hidrógeno.

En ciertos casos, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -CH₂OH. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -CH₂OH.

35 En ciertos casos, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno; R⁹ es halo; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3. En ciertos casos, R⁸ es hidrógeno; R⁹ es fluoro; y R¹³ es -(CH₂)_mF, en donde m es un número de uno a 3.

Fórmula (VII)

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (VII):



en la que

40 R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R^8 se selecciona de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

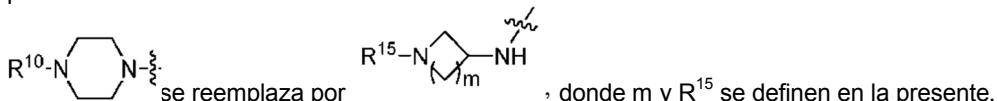
R^{10} es alquilo C₁₋₆; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

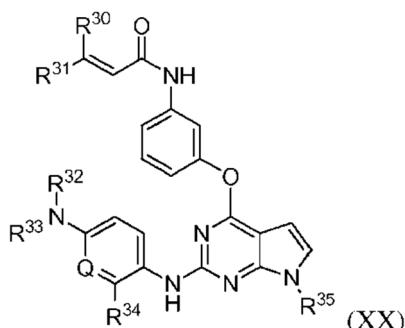
- 5 En algunas realizaciones de la Fórmula (VII), R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno. En otras realizaciones, R^8 es halo, metilo, metoxi o ciano. En otras realizaciones adicionales, R^8 es halo. En otras realizaciones adicionales, R^8 es fluoro. En algunas realizaciones, R^{10} es metilo, etilo o isopropilo. En otras realizaciones, R^{10} es metilo. En algunas realizaciones, R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo. En otras realizaciones, R^{13} es hidrógeno.

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I)-(VI), R^6 y R^7 también pueden ser metoxi, con la condición de que ni R^6 ni R^7 sea metoxi cuando R^{10} sea metilo. En otras realizaciones de las Fórmulas (I)-(VII), el grupo



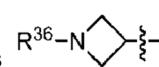
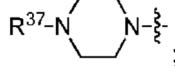
Fórmula XX

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula XX:



- 15 en la que:

R^{30} y R^{31} son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄;

R^{32} es H y R^{33} es  o R^{32} y R^{33} tomados junto con el nitrógeno al que están ligados forman ;

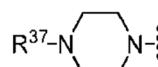
en donde R^{36} es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; y

R^{37} es H o alquilo C₁₋₄;

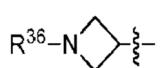
- 20 Q es CH, CF o N;

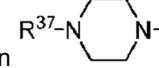
R^{34} es H o metoxi;

R^{35} es H, -CH₂OH o -CH₂CH₂F;

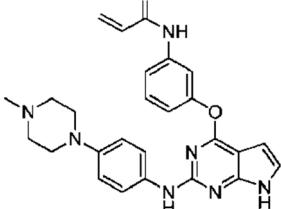
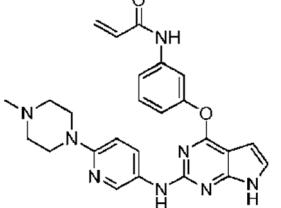
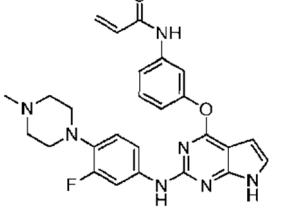
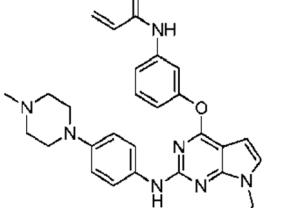
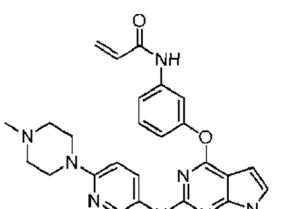
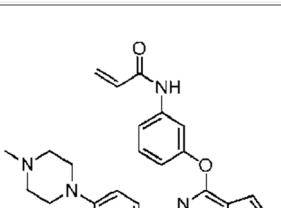
en donde R^{34} no es metoxi cuando Q sea CH, -NR³²R³³ es  , y R^{37} es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En algunas realizaciones de la Fórmula (XX), R^{30} y R^{31} son ambos H. En algunas realizaciones R^{32} es H y R^{33} es

 . En algunas realizaciones, R^{36} es -CH₂CH₂F. En otras realizaciones, R^{32} y R^{33} tomados junto con el

nitrógeno al que están ligados forman  . En otras realizaciones adicionales, R^{37} es metilo. En otras realizaciones, Q es N y R^{34} es H. En otras realizaciones adicionales, Q es CH y R^{34} es metoxi. En otras realizaciones adicionales, Q es CF y R^{34} es H. En otras realizaciones, R^{35} es H.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:

Compuesto	Estructura	Nombre Químico
1		N-(3-((2-((4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
2		N-(3-((2-((6-(4-methylpiperacín-1-il)piridin-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
3		N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
4		N-(3-((7-(hidroximetil)-2-((4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
5		N-(3-((7-(hidroximetil)-2-((6-(4-methylpiperacín-1-il)piridin-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
6		N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida; y

Compuesto	Estructura	Nombre Químico
7		N-(3-((7-(2-fluoroethyl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:

Compuesto	Estructura	Nombre Químico
8		N-(3-((2-((1-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida
9		N-(3-((2-((dimethylamino)methyl)quinolin-6-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida
10		N-(3-((5-ciclopropil-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida
11		N-(3-((5-ciclopropil-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida

Compuesto	Estructura	Nombre Químico
12		N-(3-((2-((4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-5-(pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
13		N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-5-(pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
14		N-(3-((5-(2-hidroxietil)-2-((4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
15		N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-5-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
16		N-(3-((5-((dimetilamino)metil)-2-((4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
17		N-(3-((5-((dimetilamino)metil)-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida

Compuesto	Estructura	Nombre Químico
18		N-(3-((5-(dimethylamino)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida
19		N-(3-((5-(dimethylamino)-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida
20		N-(3-((5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida
21		N-(3-((5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida
22		N-(3-((5-(acridin-1-yl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida
23		N-(3-((5-(acridin-1-yl)-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida

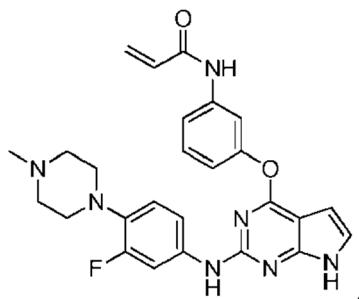
Compuesto	Estructura	Nombre Químico
24		N-(3-((5-acetidin-1-il)-2-((4-(4-metylpiriperacina-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
25		N-(3-((5-acetidin-1-il)-2-((3-fluoro-4-(4-metylpiriperacina-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
26		N-(3-((2-((4-(4-metylpiriperacina-1-il)fenil)amino)-5-(piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
27		N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-metylpiriperacina-1-il)fenil)amino)-5-(piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
28		N-(3-((7-ciclopropil-2-((4-(4-metylpiriperacina-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
29		N-(3-((7-ciclopropil-2-((3-fluoro-4-(4-metylpiriperacina-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida

Compuesto	Estructura	Nombre Químico
30		N-(3-((2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7-(methylsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide
31		N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7-(methylsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide
32		N-(3-((7-acetyl-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide
33		N-(3-((7-acetyl-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide
34		N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroethyl)acetimidoyl)amino)-2-methoxyphenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)acrylamide
35		N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroethyl)acetimidoyl)amino)-2-methoxyphenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)acrylamide; y

Compuesto	Estructura	Nombre Químico
36		N-(3-((2-((2-(piperidin-1-il)quinolin-6-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona el Compuesto 3, N-(3-((2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida,



5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona la sal de maleato del Compuesto 3, N-(3-((2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona la sal de hidrocloruro del Compuesto 3, N-(3-((2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida.

10 Las composiciones farmacéuticas divulgadas se pueden formular como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto divulgado. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales atóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales se pueden derivar de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos. Listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se encuentran en

15 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

20

Composiciones farmacéuticas

Con propósitos de tratamiento, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en la presente pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que es atóxica y de otro modo biológicamente aceptable para la administración a un sujeto. Estos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en la presente y son compatibles con el principio activo. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, tensioactivos, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes de volumen, emulsionantes o agentes modificadores del sabor. En realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas según las realizaciones son composiciones estériles. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando técnicas de combinación conocidas o que se pueden hacer disponibles para los expertos en la especialidad.

Las composiciones estériles están dentro de la presente divulgación, incluyendo composiciones que están de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales que gobiernan estas composiciones.

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en la presente se pueden formular como soluciones, emulsiones, suspensiones o dispersiones en disolventes o portadores farmacéuticos adecuados o como píldoras, comprimidos, pastillas, suppositorios, bolsitas, grageas, gránulos, polvos, polvos para reconstitución o cápsulas junto con portadores sólidos según métodos convencionales conocidos en la especialidad para la preparación de diversas formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones se pueden administrar mediante una vía de

administración adecuada, tales como las vías oral, parenteral, rectal, nasal, tópica u ocular o mediante inhalación. Preferiblemente, las composiciones se formulan para la administración intravenosa u oral.

Para la administración oral, los compuestos de las realizaciones se pueden proporcionar en una forma sólida, tal como un comprimido o una cápsula o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos de las realizaciones se pueden formular para dar una dosificación de, p. ej., aproximadamente 0,01 a 5 aproximadamente 50 mg/kg al día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg al día o de 10 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Los comprimidos orales pueden incluir el ingrediente o los principios activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes 15 colorantes y agentes conservantes. Cargas inertes adecuadas incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cárbo 20 cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato magnésico, manitol, sorbitol y similares. Excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el almidón glicolato sódico, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son agentes desintegrantes ejemplares. Los agentes 25 aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden estar revestidos con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal o pueden estar revestidos con 30 un revestimiento entérico.

Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. Para preparar cápsulas de 20 gelatina duras, el ingrediente o los principios activos se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blandas se pueden preparar al mezclar el principio activo con agua, un aceite, tal como aceite 25 de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para la administración oral pueden estar en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o 25 pueden estar liofilizados o se pueden presentar como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato sódico, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, p. ej., aceite 30 (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

Las composiciones se pueden formular para la administración rectal como un suppositorio. Para uso parenteral, incluyendo las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o subcutánea, los compuestos de las realizaciones se pueden proporcionar en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas hasta un pH y una isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen solución de 35 Ringer y cloruro sódico isotónico. Estas formas se pueden presentar en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de múltiples dosis tales como viales a partir de los cuales se puede extraer la dosis apropiada o en una forma sólida o un preconcentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Dosis de infusión ilustrativas varían de aproximadamente 1 a 1.000 µg/kg/minuto de agente mezclado con un portador farmacéutico a lo largo de un período que varía de varios minutos a varios días.

40 Para la administración nasal, inhalada u oral, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar usando, por ejemplo, una formulación en aerosol que también contiene un portador adecuado.

Para aplicaciones tópicas, los compuestos de las realizaciones se formulan preferiblemente como cremas o pomadas o 45 un vehículo similar adecuado para la administración tópica. Para la administración tópica, los compuestos de las realizaciones se pueden mezclar con un portador farmacéutico en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de fármaco con respecto al vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de las realizaciones puede utilizar una formulación en forma de parche para efectuar el aporte transdérmico.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Fórmulas (I)-(VIII) y metilcelulosa. En ciertas realizaciones, la metilcelulosa está en una suspensión de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o 0,5 a aproximadamente 1%. En ciertas realizaciones, la metilcelulosa está en 50 una suspensión de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1%. En ciertas realizaciones, la metilcelulosa está en una suspensión de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1%. En ciertas realizaciones, la metilcelulosa está en una suspensión de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1%. En ciertas realizaciones, la metilcelulosa está en una suspensión de aproximadamente 0,5%.

Según se usan en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento tanto "preventivo" como 55 "curativo". Se entiende que el tratamiento "preventivo" indica un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad o afección médica, una supresión de los síntomas que pueden aparecer o una reducción del riesgo de desarrollo o reaparición de una enfermedad o un síntoma. El tratamiento "curativo" incluye reducir la gravedad de o suprimir el empeoramiento de una enfermedad, un síntoma o una afección existente. Así, el tratamiento incluye mejorar o prevenir el empeoramiento de síntomas de enfermedad existentes, prevenir que se presenten

síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas sistémicas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o la enfermedad, p. ej., interrumpir el desarrollo del trastorno o la enfermedad, aliviar el trastorno o la enfermedad, provocar la regresión del trastorno o la enfermedad, aliviar una afección provocada por la enfermedad o el trastorno o detener los síntomas de la enfermedad o el trastorno.

- 5 Un experto normal en la especialidad puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular. En particular, los compuestos se pueden modificar para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo. Esto también está totalmente dentro de la experiencia normal de la especialidad para modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular a fin de manejar la farmacocinética de los presentes compuestos para un efecto beneficioso 10 máximo en un paciente.

El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesite este tratamiento, tal como un ser humano.

Los compuestos se pueden administrar a un sujeto que necesite tratamiento para un trastorno proliferativo. Un ejemplo de un trastorno proliferativo es el cáncer. En ciertos casos, los compuestos son útiles para tratar sarcoma, cáncer epidermoide, fibrosarcoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma gástrico, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer ovárico, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cánceres de cabeza y cuello o cáncer pancreático.

Los compuestos también se pueden administrar a un sujeto que necesite tratamiento para una enfermedad o afección médica que esté mediada por una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en EGFR, EGFR (T790M), BLK, BMX/ETK, BTK, JAK1, JAK2, JAK3, TEC, TXK, FLT3 y FLT3 (D835Y). En ciertos casos, los compuestos son útiles para

- 20 tratar cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inmunológicamente relacionadas. En otras realizaciones, estas enfermedades están mediadas por al menos una cinasa seleccionada de BTK, JAK3, ITK y BMX. En otras realizaciones, los cánceres, los tumores, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunitarias o las enfermedades mediadas inmunológicamente están mediadas por 25 linfocitos B, linfocitos T o ambos activados anormalmente. En otras realizaciones, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunitarias o las enfermedades mediadas inmunológicamente son artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatía, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil, otras afecciones artísticas, lupus, lupus eritematoso sistémico (SLE), una enfermedad relacionada con la piel, psoriasis, eccema, dermatitis, dermatitis atópica, dolor, un trastorno pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), sarcoidosis pulmonar,

- 30 enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular, arterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, lesión por reperfusión cardíaca, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, asma, síndrome de Sjogren, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, urticaria (cnidosis), esclerosis múltiple, escleroderma, rechazo de trasplante de órganos, injerto heteroplástico, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedades asociadas con la diabetes, inflamación, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis 35 alérgica, bronquitis alérgica, sinusitis alérgica, leucemia, linfoma, linfoma de células B, linfoma de células T, mieloma, leucemia linfoide aguda (ALL), leucemia linfoide crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), tricoleucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasmas mieloproliferativos (MPN), linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular,

- 40 sarcoma, cáncer epidermoide, fibrosarcoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma gástrico, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer ovárico, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cánceres de cabeza y cuello o cáncer pancreático. En otras realizaciones, las enfermedades son una enfermedad autoinmunitaria o trastornos inflamatorios inducidos por trasplantes incluyendo, pero no limitados a, alotrasplante, enfermedad del injerto contra el hospedador o diabetes autoinmunitaria.

- 45 En un aspecto, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de las realizaciones se pueden administrar a un sujeto que necesite tratamiento de una afección asociada con la actividad inhibidora de EGFR que elige como diana sustancialmente un EGFR mutado pero no sustancialmente el EGFR silvestre. En algunas realizaciones, el EGFR mutado comprende una mutación T790M. La presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas (I)-(VIII) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de tales afecciones y el uso de estos compuestos y sales para el tratamiento de estas afecciones. En otros aspectos, los compuestos y las composiciones farmacéuticas se 50 pueden administrar a un sujeto que necesite tratamiento de una afección asociada con una actividad inhibidora de FLT3 que elige como diana sustancialmente una FLT3 mutada pero no sustancialmente la FLT3 silvestre. En algunas realizaciones, la FLT3 mutada comprende una mutación D835Y. La presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas (I)-(VIII) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas afecciones y el uso de estos compuestos y sales para el tratamiento de estas afecciones.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir EGFR mutado en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las Fórmulas (I)-(VIII) o una sal del mismo, y/o con al menos una composición farmacéutica de las realizaciones, en donde el contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, el EGFR mutado comprende una mutación T790M. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir FLT3 mutada en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las Fórmulas (I)-(VIII) o una sal del mismo, y/o con al

menos una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto o sal, en donde el contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

En los métodos inhibidores de las realizaciones, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para inhibir el receptor elegido como diana, p. ej., EGFR mutado pero no el EGFR silvestre o FLT3 mutada pero no FLT3 silvestre. En algunas realizaciones, el EGFR mutado comprende una mutación T790M. En otras realizaciones, la FLT3 mutada comprende una mutación D835Y. La medida del grado de inhibición se puede realizar mediante métodos analíticos habituales tales como los descritos posteriormente. Esta modulación es útil en una variedad de entornos, incluyendo ensayos *in vitro*. Otros entornos incluyen *ex vivo* e *in vivo*.

En los métodos de tratamiento según las realizaciones, una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico deseado en sujetos que necesiten este tratamiento. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de las realizaciones se pueden determinar mediante métodos habituales, tales como modelado, aumento de la dosis o experimentos clínicos, teniendo en cuenta factores habituales, p. ej., el modo o la vía de administración o aporte del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la infección, el estado de salud, la condición y el peso del sujeto y el juicio del médico responsable. Una dosis exemplar está en el intervalo de aproximadamente 1 µg a 2 mg de agente activo por kilogramo de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día o de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día. La dosificación total se puede dar en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día).

Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad del paciente, la dosis se puede ajustar para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración o ambas se pueden reducir en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo con cualquier reaparición de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir un tratamiento crónico a largo plazo.

25 Combinaciones de fármacos

Los métodos de las realizaciones comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I)-(VIII) o las realizaciones del mismo; opcionalmente el compuesto se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, particularmente agentes terapéuticos que se sabe que son útiles para tratar un trastorno proliferativo o cáncer que afecta a un sujeto. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos se seleccionan de agentes anticancerosos (tales como inhibidores de la transducción de señales celulares, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes anticancerosos intercaladores, inhibidores de topoisomerasa, agentes inmunoterapéuticos o agentes antihormonales), fármacos esteroideos, metotrexatos, leflunomidas, agentes anti-TNF α , inhibidores de calcineurina y fármacos antihistamínicos.

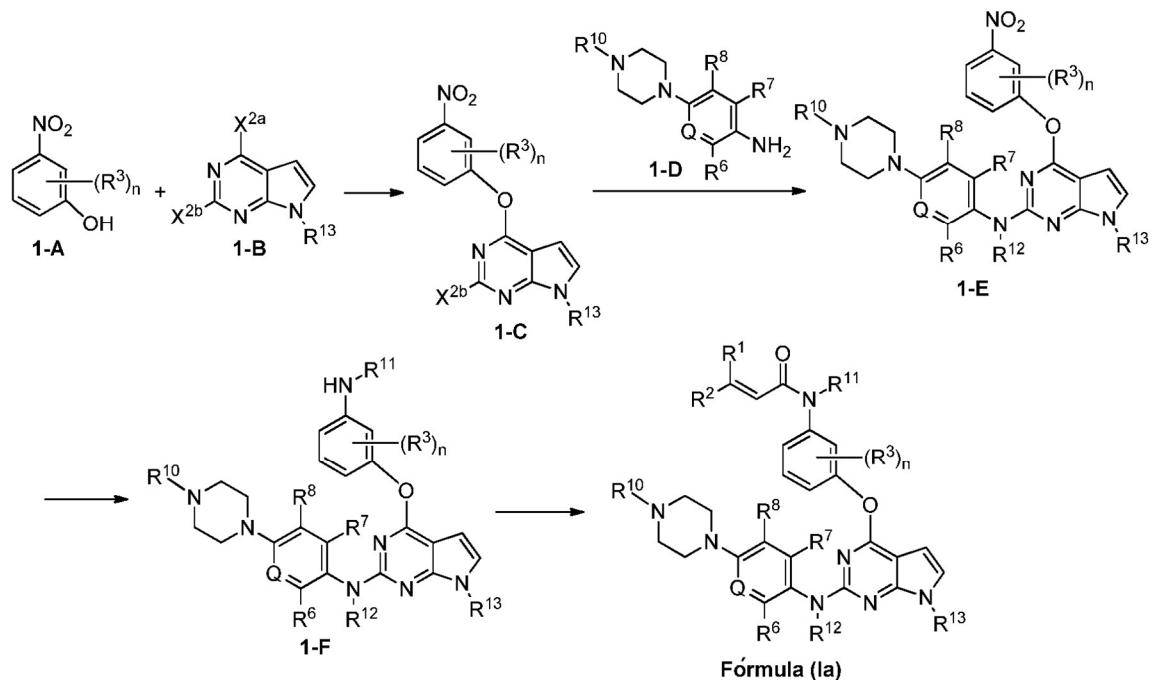
35 Los principios activos adicionales se pueden administrar en una composición farmacéutica separada de un compuesto de las realizaciones o se pueden incluir con un compuesto de las realizaciones en una sola composición farmacéutica. Los principios activos adicionales se pueden administrar simultáneamente con, antes de o después de la administración de un compuesto de las realizaciones.

Síntesis química

40 Se describirán ahora entidades químicas exemplares útiles en los métodos de las realizaciones mediante referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general posteriores y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos apreciarán que, para obtener los diversos compuestos de la presente, las materias primas se pueden seleccionar adecuadamente de modo que los sustituyentes deseados finalmente se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para dar el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado finalmente, un grupo adecuado que se pueda llevar a través del esquema de reacción y reemplazar según sea apropiado por el sustituyente deseado. Por otra parte, un experto en la especialidad apreciará que las transformaciones mostradas en los esquemas posteriores se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se efectúa preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente orgánico usado. A menos que se especifique otra cosa, las variables son como se definen anteriormente con referencia a la Fórmula (I). Un experto normal en la especialidad también apreciará que los métodos descritos en estos esquemas exemplares también son aplicables a la preparación de compuestos de Fórmula (VIII), así como compuestos de las Fórmulas (II)-(VII).

Una síntesis representativa para los compuestos en cuestión se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



En el Esquema 1, las variables son como se definen en la presente. Según se analiza posteriormente, X^{2a} y X^{2b} comprenden un grupo de salida. Las materias primas se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o a través de procedimientos sintéticos bien establecidos.

En referencia al Esquema 1, la reacción del Compuesto 1-A con el Compuesto 1-B a través de una reacción nucleófila forma el Compuesto 1-C. En el Compuesto 1-A, el grupo hidroxilo es un nucleófilo que puede proporcionar el enlace éter en el Compuesto 1-C. El nucleófilo puede reaccionar en una sustitución nucleófila en la que el nucleófilo desplaza a un grupo de salida del otro reaccionante. En realizaciones alternativas, se usan análogos anilínicos o tiofenólicos de 1-A para acceder a compuestos en los que X^1 es NH o S. En el Compuesto 1-B, X^{2a} comprende un grupo de salida. Ejemplos de grupos de salida incluyen, pero no se limitan a, halo, triflato, fluorosulfonato, tosilato o mesilato.

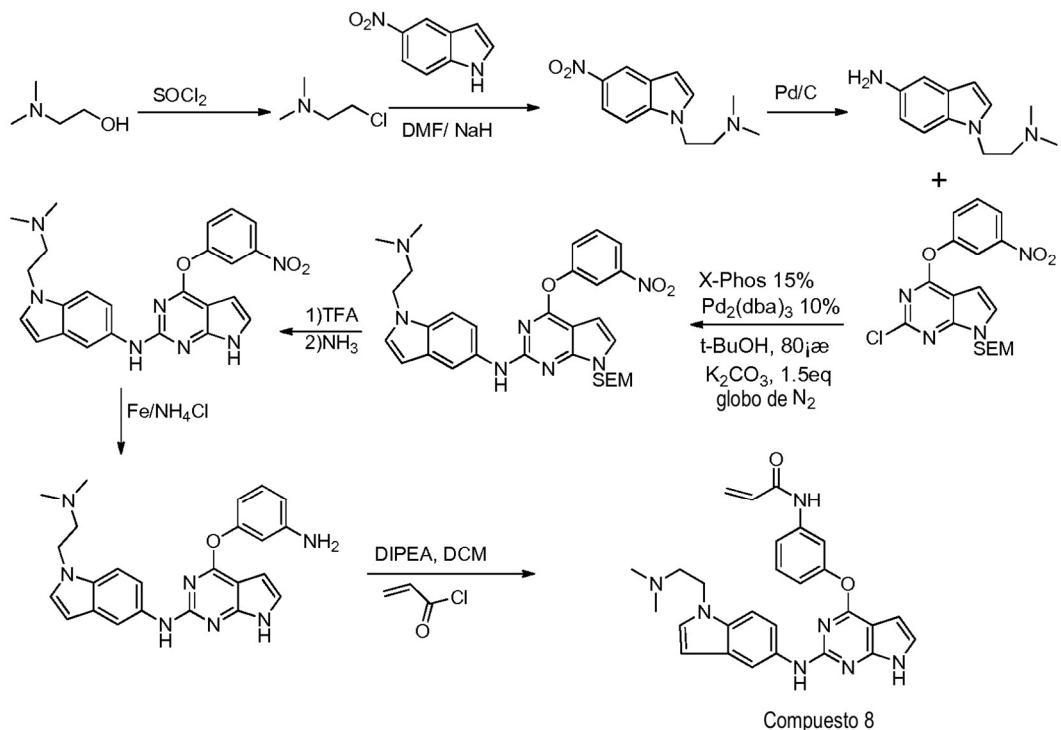
Siguiendo la referencia al Esquema 1, la reacción del Compuesto 1-C con el Compuesto 1-D bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig proporciona el Compuesto 1-E. En el Compuesto 1-D, el grupo amino es un nucleófilo que puede proporcionar el enlace amino en el Compuesto 1-E. El nucleófilo puede reaccionar en una sustitución aromática nucleófila en la que el nucleófilo desplaza un grupo de salida del otro reaccionante. En el Compuesto 1-C, X^{2b} comprende un grupo de salida. Ejemplos de grupos de salida incluyen, pero no se limitan a, halo, triflato, fluorosulfonato, tosilato o mesilato.

Siguiendo la referencia al Esquema 1, el grupo nitro en el Compuesto 1-E se reduce para dar un grupo amino en el Compuesto 1-F. La reducción del grupo nitro se puede llevar a cabo usando un catalizador ácido y un metal o usando un catalizador metálico bajo hidrógeno gaseoso. En la reacción catalizada por ácido, se pueden usar como el metal hierro, cinc, litio, sodio o estaño (típicamente, cloruro de estaño) y se pueden usar como el catalizador ácido ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético o ácido trifluoroacético; sales ácidas de amina tales como cloruro amónico. Además, en la reducción que usa un catalizador metálico bajo hidrógeno gaseoso, se puede usar como el catalizador metálico paladio, níquel, platino, rutenio o rodio.

Siguiendo la referencia al Esquema 1, la amidación del Compuesto 1-F da un compuesto de Fórmula (I). En la reacción de amidación, el Compuesto 1-F reacciona con un derivado de acrilo que comprende un grupo de salida. Ejemplos de grupos de salida incluyen, pero no se limitan a, halo, triflato, fluorosulfonato, tosilato o mesilato. Una reacción de amidación se puede llevar a cabo en un disolvente, tal como dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción de amidación se puede realizar usando un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o N-[dimetilamino-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]-piridin-1-ilmetilen]-N-metil-metanaminio (HATU) junto con 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBT).

En ciertas realizaciones, una síntesis representativa para los compuestos en cuestión se muestra en el Esquema 2.

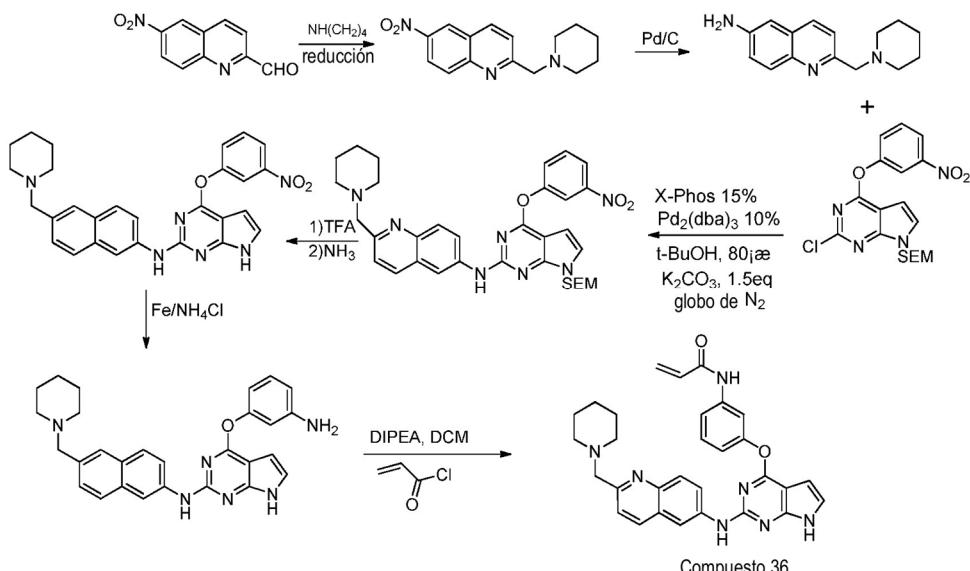
Esquema 2



Compuesto 8

En ciertas realizaciones, una síntesis representativa para los compuestos en cuestión se muestra en el Esquema 3.

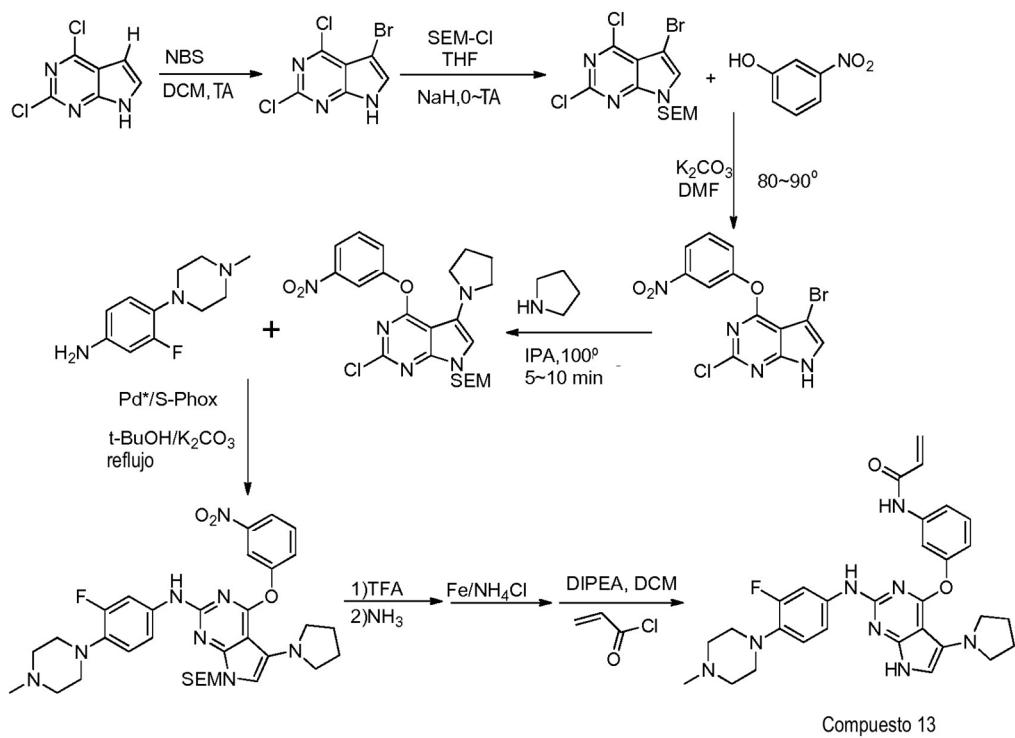
Esquema 3



Compuesto 36

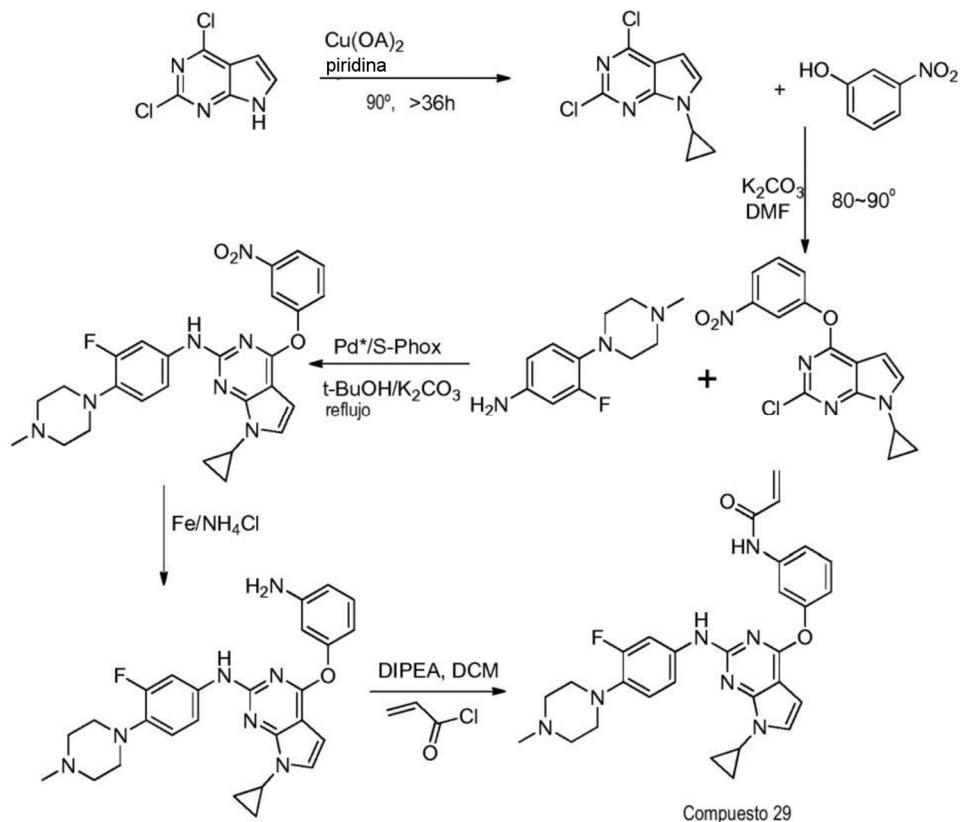
En ciertas realizaciones, una síntesis representativa para los compuestos en cuestión se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



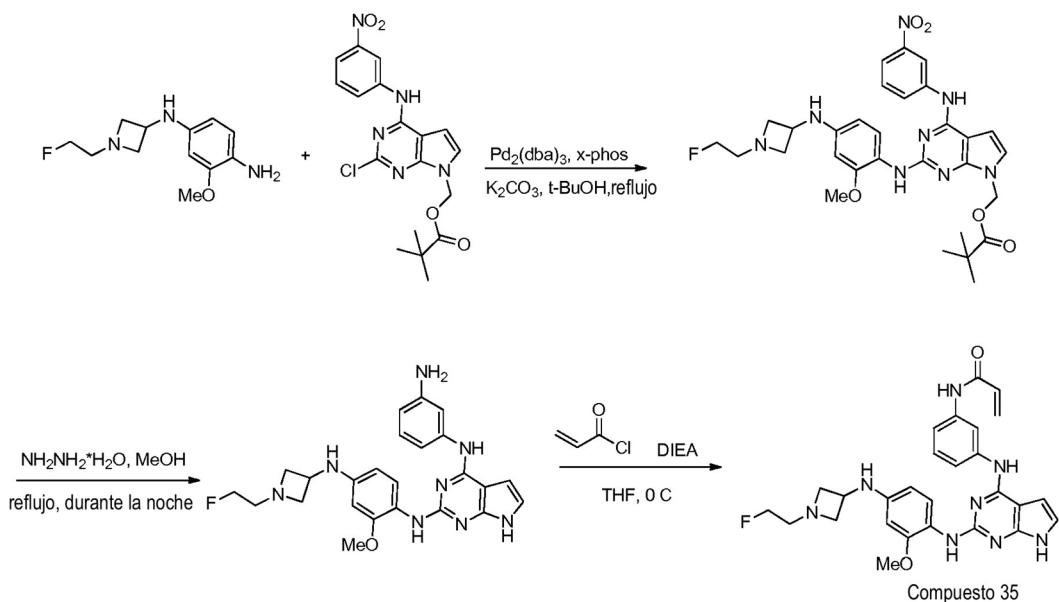
En ciertas realizaciones, una síntesis representativa para los compuestos en cuestión se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5

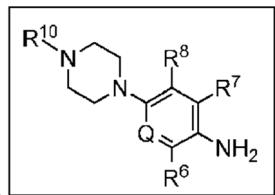
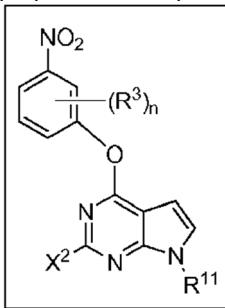


- 5 Compuestos en los que X¹ es NH se preparan según el Esquema 5-1, según se muestra para el Compuesto ejemplar 35.

Esquema 5-1

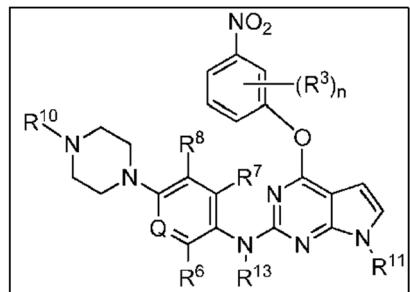


Según esto y como se describe con más detalle aquí, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la presente divulgación, el procedimiento implica: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula



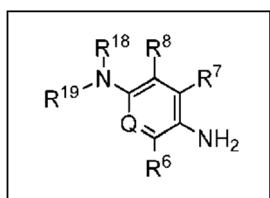
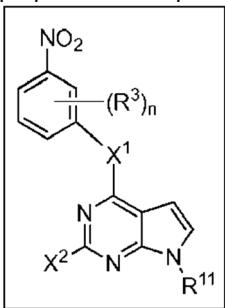
5

con , produciendo de ese modo un compuesto de Fórmula



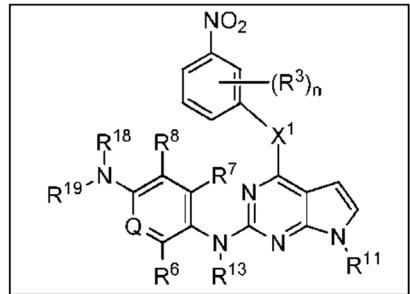
, en la que R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , Q y n se definen en la presente y X^2 es un grupo de salida.

Según esto y como se describe con más detalle aquí, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la presente divulgación, el procedimiento implica: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula



con

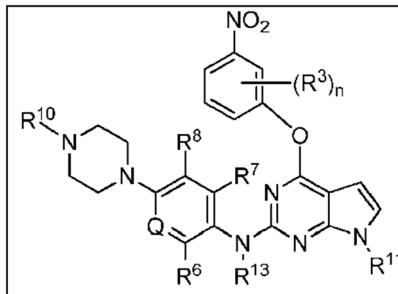
, produciendo de ese modo un compuesto de Fórmula



, en la que X^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} , Q y n se definen en la

5 presente y X^2 es un grupo de salida.

Según esto y como se describe con más detalle aquí, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la presente divulgación, el procedimiento implica:



reducir el grupo nitro del compuesto de Fórmula

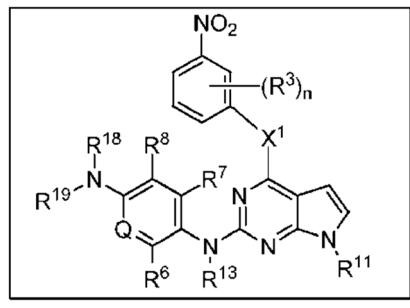
; y

realizar una reacción de amidación con un derivado de acriloílo que comprende un grupo de salida;

10 produciendo de ese modo un compuesto de Fórmula (I).

Según esto y como se describe con más detalle aquí, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la presente divulgación, el procedimiento implica:

reducir el grupo nitro del compuesto de Fórmula



; y

15 realizar una reacción de amidación con un derivado de acriloílo que comprende un grupo de salida;

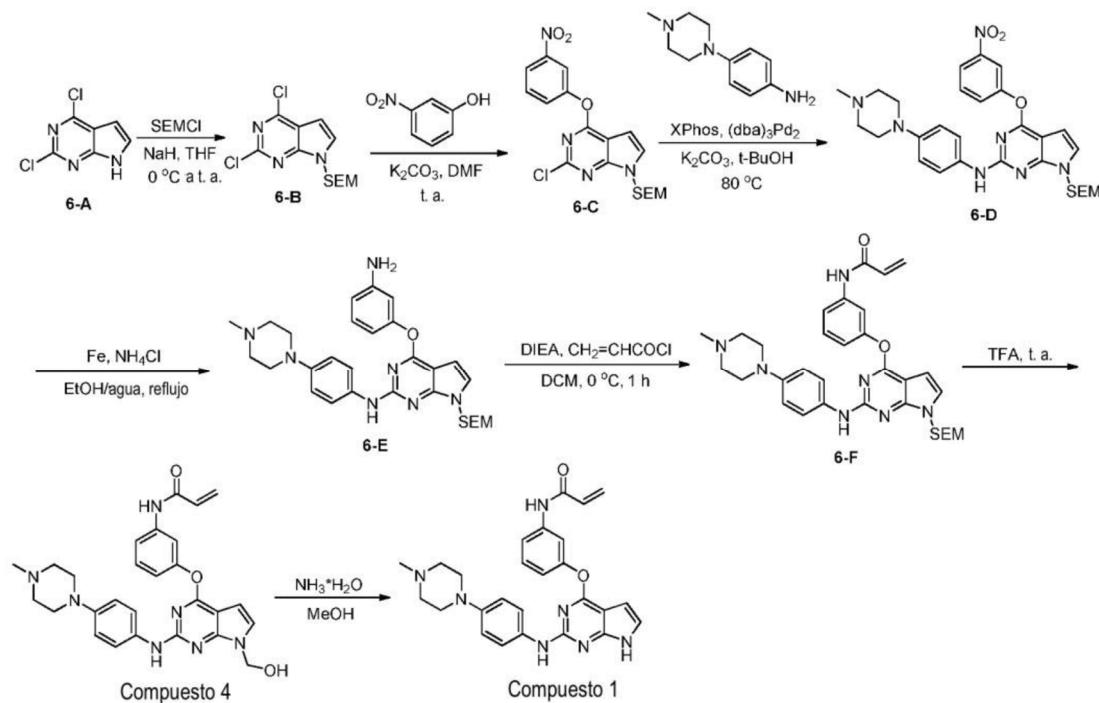
produciendo de ese modo un compuesto de Fórmula (VIII).

En ciertos casos, los procedimientos anteriores implican además la etapa de formar una sal de un compuesto de la presente divulgación. Las realizaciones se dirigen a los otros procedimientos descritos en la presente; y al producto preparado mediante cualquiera de los procedimientos descritos en la presente.

Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar pero no para limitar la invención.

Ejemplo 1: Síntesis de los Compuestos 1 y 4:



Esquema 6

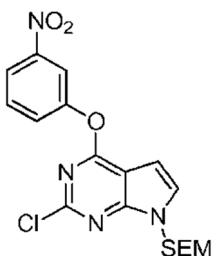
Una síntesis de N-(3-((7-(hidroximetil)-2-((4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida (Compuesto 4) y N-(3-((2-((4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida (Compuesto 1) y sus productos intermedios se muestran en el Esquema 6 y se describen posteriormente.

Síntesis de 2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Compuesto 6-B):



15 Se añadió hidruro sódico (60%, 46,7 mg, 3,06 mmol) a una mezcla del Compuesto 2-A (575 mg, 3,06 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (561 mg, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas antes de desactivar con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 y se filtraron. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 20/1) para dar el Compuesto 6-B (520 mg, rendimiento 53,4%, M+H+ = 319,27) como un sólido amarillo claro.

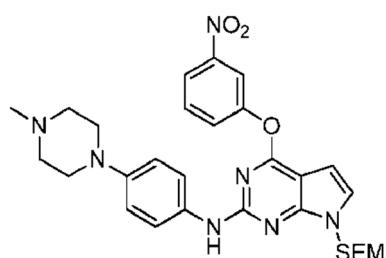
20 Síntesis de 2-cloro-4-(3-nitrofenoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Compuesto 6-C):



Se añadió K_2CO_3 (173,7 mg, 1,26 mmol) a una mezcla del Compuesto 6-B (200 mg, 0,628 mmol) y 3-nitrofenol (96,2 g, 0,691 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Despues de la filtración y la retirada de las materias volátiles al vacío, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (PE/EA = 20/1) proporcionando el Compuesto 6-C (200 mg, rendimiento 75,6%, $M+H^+ = 421,92$) como un sólido blanco.

5

Síntesis de N-(4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 6-D):



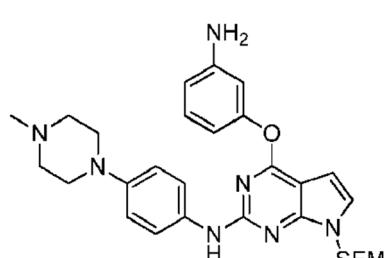
10

15

Una mezcla del Compuesto 6-C (150 mg, 0,356 mmol), 4-(4-metilpiperacino)anilina (70 mg, 0,356 mmol), tris(dibencildienacetona)dipaladio (36 mg, 0,0356 mmol), cicloclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (100 mg, 0,214 mmol) y carbonato potásico (197 mg, 1,424 mmol) en terc-butanol (8 ml) se agitó bajo argón a 80°C durante la noche.

Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite. El taco de Celite se lavó con metanol y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (DCM/MeOH = 20/1) para dar el Compuesto 6-D (180 mg, $M+H^+ = 576,23$) como un sólido amarillo.

Síntesis de 4-(3-aminofenoxy)-N-(4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 6-E):

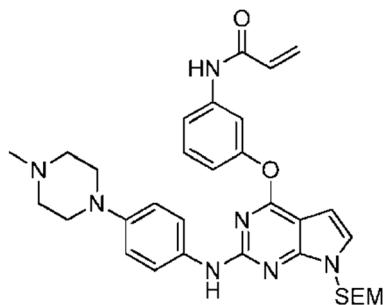


20

25

El Compuesto 6-D (180 mg, 0,312 mmol) se disolvió en etanol (6 ml) y se añadió agua (2 ml). A continuación, se añadieron polvo de hierro (90 mg, 1,61 mmol) y cloruro amónico (230 mg, 4,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un taco de Celite. El etanol se retiró a vacío y el residuo resultante se basificó con bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó usando sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido con diclorometano-metanol 20:1 para proporcionar el Compuesto 6-E (170 mg, $M+H^+ = 546$) como un sólido blanco.

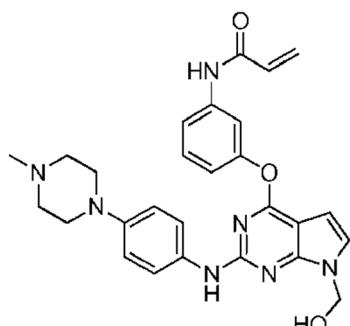
Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-metilpiperacín-1-il)fenilamino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 6-F)



Se añadió gota cloruro de acriloilo (33,8 mg, 0,374 mmol) a una solución del Compuesto 6-E (170 mg, 0,312 mmol) y diisopropiletilamina (55 mg, 0,426 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió agua para desactivar la reacción. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Despues de la filtración, la retirada de materias volátiles se realizó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el Compuesto 6-F (125 mg, rendimiento 66,9 %, M+H⁺ = 600,8) como un sólido blanco.

5

Síntesis de N-(3-(7-(hidroximetil)-2-(4-(4-metilpiperacín-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 4)

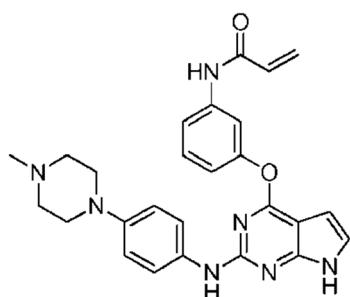


10

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas el Compuesto 6-F (125 mg, 0,208 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La verificación mediante cromatografía en capa fina indicaba que toda la materia prima se había consumido. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción al 0°C NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1) para dar el Compuesto 4 (70 mg, rendimiento 71,5%, M+H⁺ = 500,5) como un sólido blanco.

15

Síntesis de N-(3-(2-(4-(4-metilpiperacín-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 1)

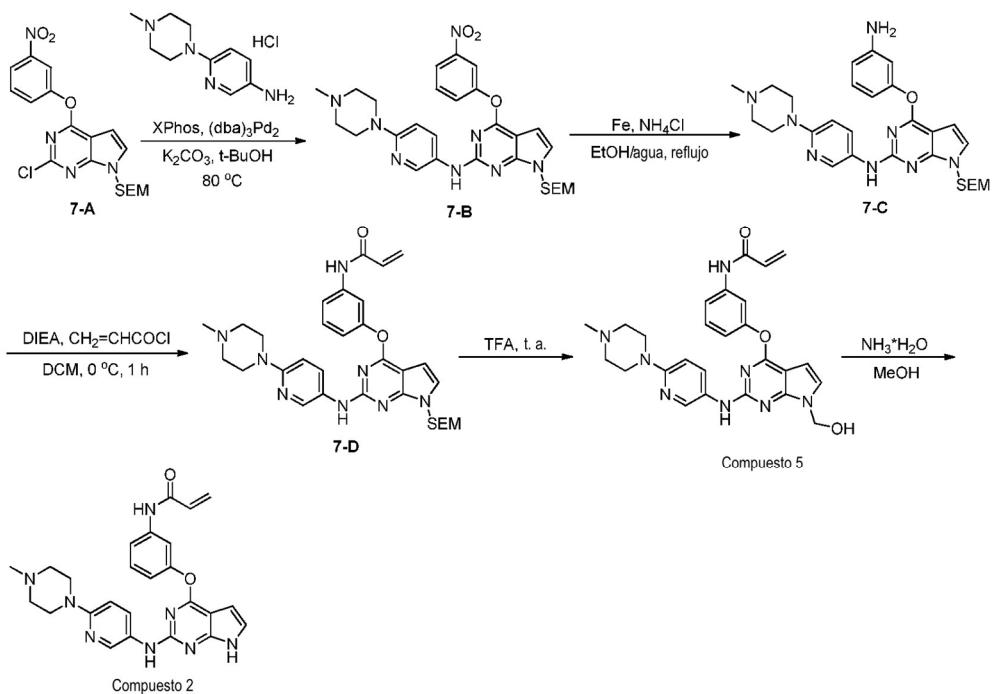


20

Una solución del Compuesto 4 (100 mg, 0,2 mmol) en metanol (2 ml) se saturó con amoníaco. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La verificación mediante LC-MS indicaba que toda la materia prima se había consumido. El disolvente se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1) para dar el Compuesto 1 (60 mg, rendimiento 63,8%, M+H⁺ = 470,5) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 2: Síntesis de los Compuestos 2 y 5:

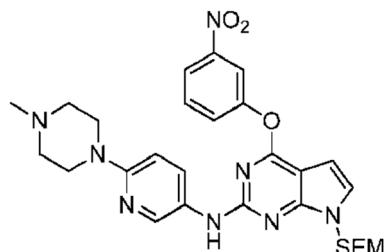
Esquema 7



Una síntesis de N-(3-(7-(hidroximetil)-2-(6-(4-metilpiperacin-1-il)piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 5) y N-(3-(2-(6-(4-metilpiperacin-1-il)piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 2) y sus productos intermedios se muestran en el Esquema 7 y se describen posteriormente.

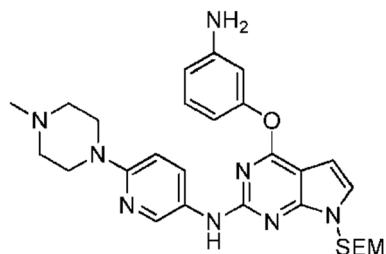
5

Síntesis de N-(6-(4-metilpiperacin-1-il)piridin-3-il)-4-(3-nitrofenoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 7-B):



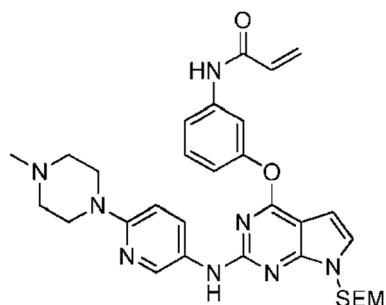
10 El Compuesto 7-B (rendimiento 62% a partir de 3, M+H⁺ = 577,3) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-D usando hidrocloruro de 3-amino-6-(4-metil-1-piperacincil)piridina en lugar de 4-(4-metilpiperacino)anilina.

Síntesis de 4-(3-aminofenoxy)-N-(6-(4-metilpiperacin-1-il)piridin-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 7-C):



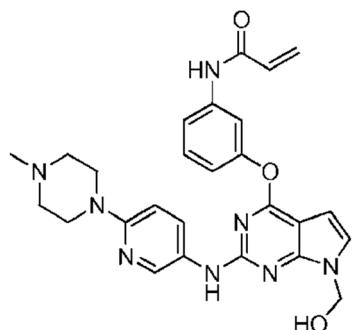
15 El Compuesto 7-C (rendimiento 80% a partir del Compuesto 7-B, M+H⁺ = 547,3) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-E.

Síntesis de N-(3-(2-(6-(4-metilpiperacin-1-il)piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 7-D)



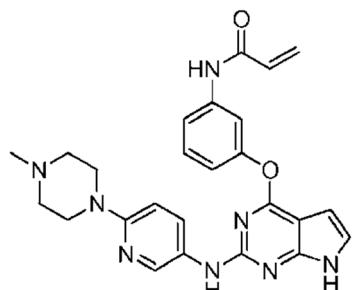
El Compuesto 7-D (rendimiento 67% a partir del Compuesto 7-C, $M+H^+= 601,3$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-F.

Síntesis de N-(3-(7-(hidroximetil)-2-(6-(4-metilpiperacín-1-il)piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 5):



El Compuesto 7-E (rendimiento 70% a partir del Compuesto 5, $M+H^+= 501,6$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 4.

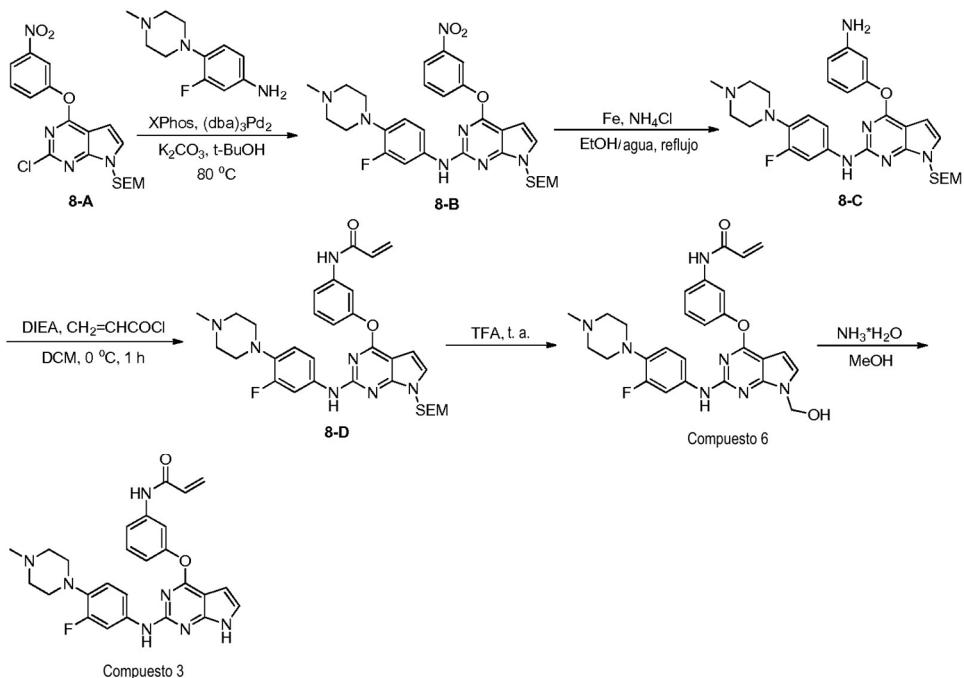
Síntesis de N-(3-(2-(6-(4-metilpiperacín-1-il)piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 2):



El Compuesto 2 (rendimiento 62% a partir del Compuesto 5, $M+H^+= 471,5$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 1.

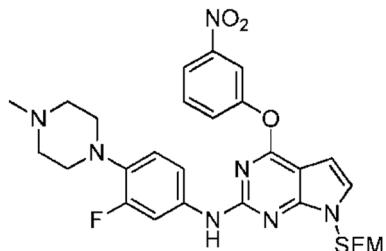
Ejemplo 3: Síntesis de los Compuestos 3 y 6:

Esquema 8



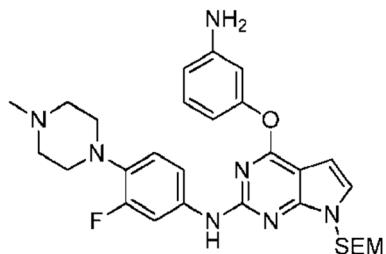
Una síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 6) y N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 3) y sus productos intermedios se muestran en el Esquema 8 y se describen posteriormente.

Síntesis de N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 8-B)



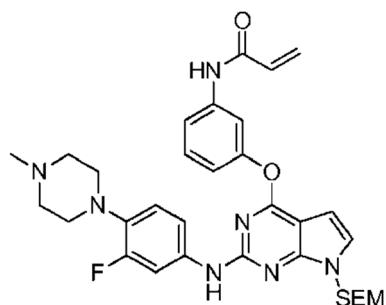
10 El Compuesto 8-B (rendimiento % a partir del Compuesto 8-A, M+H⁺ = 594,3) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-D usando 3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)anilina en lugar de 4-(4-metilpiperacino)anilina.

Síntesis de 4-(3-aminofenoxy)-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 8-C):



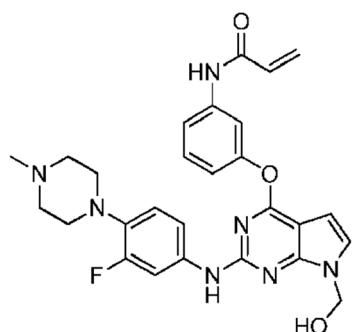
15 El Compuesto 8-C (rendimiento 85% a partir del Compuesto 8-B, M+H⁺ = 564,3) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-E.

Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 8-D)



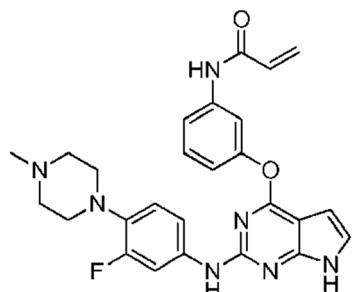
El Compuesto 8-D (rendimiento 75% a partir del Compuesto 8-C, $M+H^+=618,3$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-F.

5 Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-methylpiperacinc-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 6):



El Compuesto 6 (rendimiento 78% a partir del Compuesto 8-D, $M+H^+= 518,6$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 4.

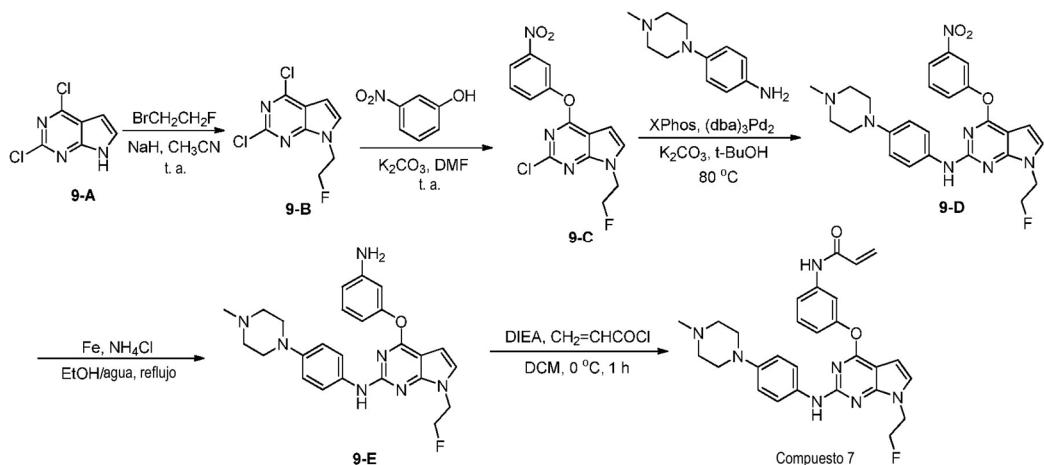
10 Síntesis de N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-methylpiperacinc-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 3):



El Compuesto 3 (rendimiento 83% a partir del Compuesto 6, $M+H^+= 488,5$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 1.

15 Ejemplo 4: N-(3-(7-(2-fluoroethyl)-2-(4-(4-methylpiperacinc-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 7)

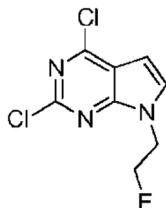
Esquema 9



Una síntesis de N-(3-(7-(2-fluoroethyl)-2-(4-(4-metilpiperacin-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 7) y sus productos intermedios se muestran en el Esquema 9 y se describen posteriormente.

5

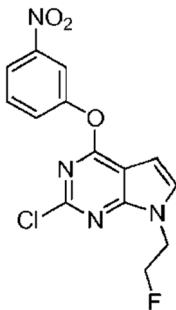
Síntesis de 2,4-dicloro-7-(2-fluoroethyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Compuesto 9-B)



Se añadió hidruro sódico (60%, 424 mg, 10,6 mmol) a una mezcla del Compuesto 9-A (1 g, 5,3 mmol) y BrCH₂CH₂F (1,519 g, 11,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas antes de desactivar con agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 20/1) para dar el Compuesto 9-B (1,1 g, rendimiento 90%, M+H⁺ = 234,0) como un sólido amarillo claro.

10

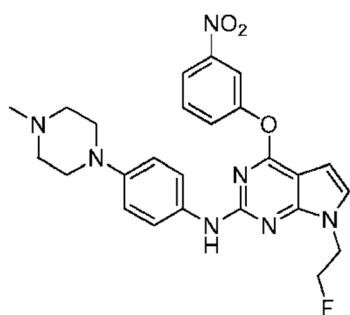
Síntesis de 2-cloro-7-(2-fluoroethyl)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Compuesto 9-C)



15

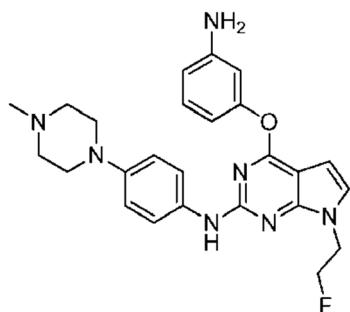
El Compuesto 9-C (rendimiento 82% a partir del Compuesto 9-B, M+H⁺ = 337,0) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-C.

Síntesis de 7-(2-fluoroethyl)-N-(4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 9-D)



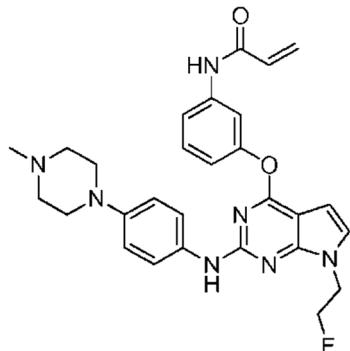
El Compuesto 9-D (rendimiento 73% a partir del Compuesto 9-C, $M+H^+= 492,2$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-D.

5 Síntesis de 4-(3-aminophenoxy)-7-(2-fluoroethyl)-N-(4-(4-methylpiperacinc-1-il)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 9-E)



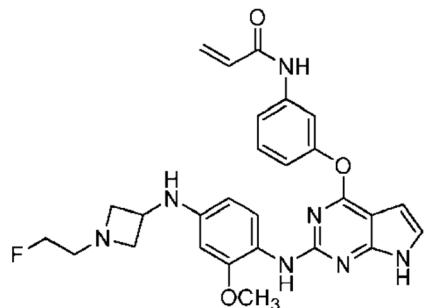
El Compuesto 9-E (rendimiento 81% a partir del Compuesto 9-D, $M+H^+= 462,2$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-E.

10 Síntesis de N-(3-(7-(2-fluoroethyl)-2-(4-(4-methylpiperacinc-1-il)fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-oxo-4-aminofenil)acrilamida (Compuesto 7)

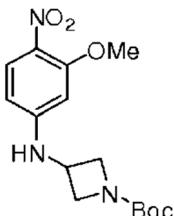


El Compuesto 7 (rendimiento 77% a partir del Compuesto 9-E, $M+H^+= 516,6$) se preparó según el procedimiento del Compuesto 6-F.

15 Ejemplo 5: Síntesis de N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-ilamino)-2-metoxifenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-oxo-4-aminofenil)acrilamida (Compuesto 34)

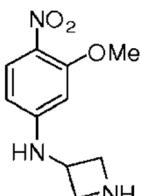


Síntesis de 3-(3-metoxi-4-nitrofenilamino)acetidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se cargaron 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (4,086 g) y 3-aminoacetidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g), trietilamina (9,6 ml) y dimetilsulfóxido (20 ml) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con condensador de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró completamente bajo presión reducida a 40°C para dar el compuesto del título (9 g) que se usó sin purificación adicional.

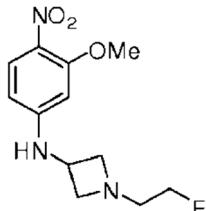
Síntesis de N-(3-metoxi-4-nitrofenil)acetidin-3-amina



10

Se añadió TFA (18 ml) a temperatura ambiente a 3-(3-metoxi-4-nitrofenilamino)acetidin-1-carboxilato de terc-butilo (9 g). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida a 40°C para dar el compuesto del título como sal de TFA (7,24 g).

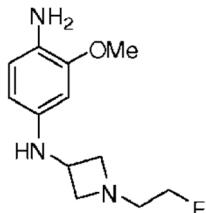
Síntesis de 1-(2-fluoroethyl)-N-(3-metoxi-4-nitrofenil)acetidin-3-amina



15

Se añadieron Cs₂CO₃ (12 g) y 1,2-bromofluoroetano (1,5 g) en DMF (30 ml) a N-(3-metoxi-4-nitrofenil)acetidin-3-amina (3 g). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo en acetato de etilo (100 ml x3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml x2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50/1 como elución) para dar el compuesto del título (1,35 g, rendimiento 51% a lo largo de 3 etapas) como un sólido amarillo.

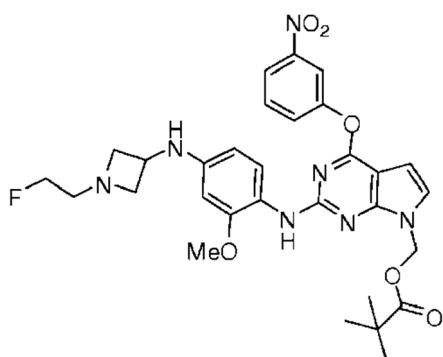
Síntesis de N1-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-il)-3-metoxibenceno-1,4-diamina



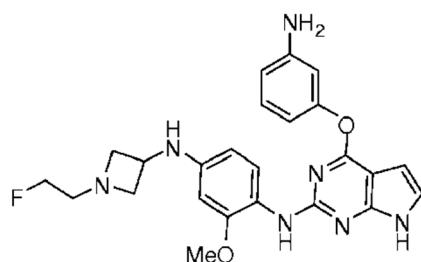
25

Una solución de 1-(2-fluoroethyl)-N-(3-metoxi-4-nitrofenil)acetidin-3-amina (2,6 g) y Pd/C (1 g) en 1,4-dioxano (50 ml) se hidrogenó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea, lavando con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50/1 como elución) para proporcionar el compuesto del título (1,57 g, rendimiento 68%, M+H⁺ = 240,2).

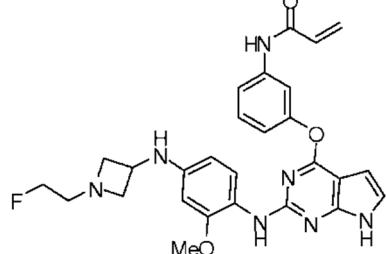
Síntesis de pivotalo de (2-(4-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-ilamino)-2-metoxifenilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (Compuesto 34-A)



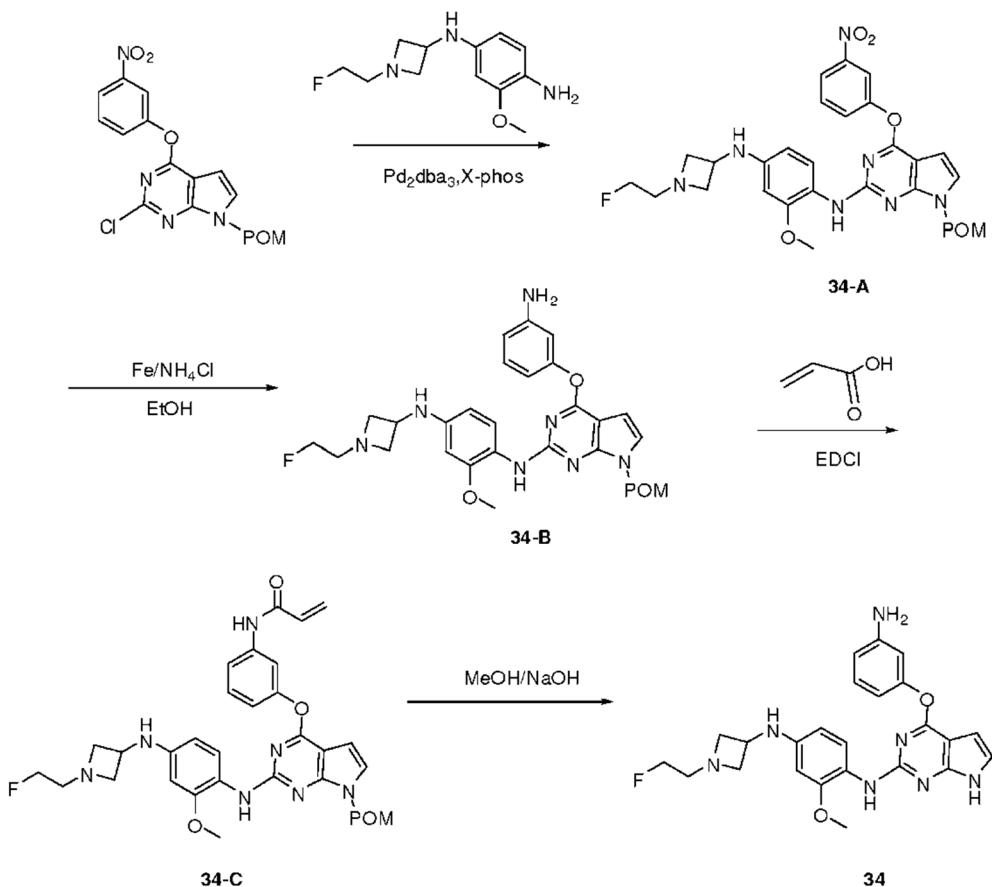
- Una mezcla de N1-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-il)-3-metoxibenceno-1,4-diamina (870 mg, 3,64 mmol) y pivalato de (2-cloro-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (1,55 g, 3,83 mmol), carbonato potásico (1,35 g, 9,77 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (173 mg, 0,19 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-trisopropilbifenil-2-il)fosfina (222 mg, 0,47 mmol), una magnetita y *t*-BuOH (35 ml) se calentó hasta refluxo y se agitó bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 40~50°C y se filtró a través de tierra diatomácea, lavando con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50/1 como elución) para dar el compuesto del título (1,7 g, rendimiento 74%, M+H⁺ = 608,3) como un sólido amarillo claro.
- 5 Síntesis de N1-(4-(3-aminofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-N4-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-il)-2-metoxibenceno-1,4-diamina



- Una mezcla de pivalato de (2-(4-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-ilamino)-2-metoxifenilamino)-4-(3-nitrofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metilo (530 mg, 0,87 mmol), NH₂NH₂•H₂O (98%, 2,5 ml), Pd/C (110 mg), una magnetita y MeOH (10 ml) se agitó a temperatura de refluxo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea, lavando con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió NaHCO₃ (ac.) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 40/1 como elución) para dar el compuesto del título (125 mg, rendimiento 31 %, M+H⁺ = 464,2) como un sólido blanco.
- 15 20 Síntesis de N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-ilamino)-2-metoxifenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida (Compuesto 34)



- Un matraz de fondo redondo de 50 ml con una magnetita se cargó con N1-(4-(3-aminofenoxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-N4-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-il)-2-metoxibenceno-1,4-diamina (125 mg, 0,27 mmol), diisopropiletilamina (43 mg, 0,33 mmol) y DCM (20 ml). La mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta que la temperatura estaba por debajo de 0°C y se añadió gota a gota a lo largo de 5 minutos una solución de cloruro de acriloilo (33 mg, 0,33 mmol) en THF (2 ml). El compuesto del título se aísle y se purifica mediante HPLC preparativa o LC/MS preparativa o mediante otras técnicas de purificación estándar. En algunos experimentos, el compuesto del título se aisló y se purificó mediante LC/MS preparativa.
- 25 30 El Compuesto 34 también se sintetizó usando una vía sintética alternativa posterior:



La síntesis del compuesto 34-B:

Se añadieron polvo de Fe (0,3 g) y NH₄Cl (0,5 g) en EtOH (60 ml) al compuesto 34-A (0,6 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla de reacción se agitó a 90~100°C durante 3~4 h. En este punto, la reacción se completó indicada mediante TLC (DCM:MeOH=8:1). La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó adicionalmente con MeOH (~60 ml). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida. El residuo (aceite) se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml x2) y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó adicionalmente con cromatografía en columna (DCM: MeOH=30:1) para dar el producto deseado 34-B (420 mg, M+H⁺ = 578,5).

10 La síntesis del compuesto 34-C:

Se añadieron ácido acrílico (41 mg) y EDCI (176 mg) en DCM (30 ml) al compuesto 34-B (288 mg) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla de reacción se agitó a 0°C (baño de hielo) durante 1~1,5 h. En este punto, la TLC (DCM:MeOH=7:1) mostraba la finalización de la reacción. Se añadió una pequeña cantidad de agua (0,5 ml) para desactivar la reacción. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml x2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente con cromatografía en columna (DCM:MeOH=30:1) para dar el producto deseado 34-C (79 mg, M+H⁺=632,5).

La síntesis del compuesto 34:

20 Se añadió solución acuosa de NaOH (2,5 mol/l) al compuesto 34-C (79 mg) en MeOH (15 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla de reacción se agitó a 0°C (baño de hielo) durante 4~5 h. En este punto, la LC-MS indicaba la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml x2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó adicionalmente con cromatografía en columna (DCM:MeOH=25:1) para dar el producto deseado 34 (32 mg, M+H⁺= 464,5).

25 Compuestos ejemplares adicionales no mostrados en estos ejemplos sintéticos se preparan a partir de materias primas apropiadas usando métodos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos precedentes.

Ejemplo biológico A:

Cribado in vitro basado en células que usa un sistema de detección electrónica celular en tiempo real (RT-CES)

Algunos ensayos y ejemplos que demuestran los efectos anticancerosos de los compuestos de las realizaciones se describen posteriormente.

Se investigaron las actividades anticancerosas para células cancerosas de los compuestos de pirrolopirimidina de las realizaciones con ciertas dianas moleculares, es decir, EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). La eficacia anticancerosa de los compuestos de pirrolopirimidina se puede cribar preliminarmente *in vitro* usando un grupo de líneas celulares de cáncer EGFR mediante un sistema de detección celular electrónica en tiempo real (RT-CES) de ACEA Biosciences, Inc. (o el sistema xCELLigence de Roche Applied Sciences/ACEA Biosciences Inc.), que proporciona una información dinámica de las respuestas celulares después de la exposición a un agente anticanceroso.

Los detalles de esta tecnología de detección electrónica celular, llamada detección electrónica celular en tiempo real (RT-CES[®]) y los dispositivos, sistemas y métodos asociados se describen en la patente número 7.732.127; la patente número 7.192.752; la patente número 7.459.303; la patente número 7,468,255; la patente número 7.470.533; la patente número 7.560.269, de Estados Unidos; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/397.749, presentada el 20 de julio de 2002; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/435.400, presentada el 20 de diciembre de 2002; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/469.572, presentada el 9 de mayo de 2003, la solicitud PCT número PCT/US03/22557, presentada el 18 de julio de 2003; la solicitud PCT número PCT/US03/22537, presentada el 18 de julio de 2003; la solicitud PCT número PCT/US04/37696, presentada el 12 de noviembre de 2004; la solicitud PCT número PCT/US05/04481, presentada el 9 de febrero de 2005; la solicitud de patente de Estados Unidos número 10/705,447, presentada el 10 de noviembre de 2003; la solicitud de patente de Estados Unidos número 10/705.615, presentada el 10 de noviembre de 2003; la solicitud de patente de Estados Unidos número 10/987.732, presentada el 12 de noviembre de 2004; la solicitud de patente de Estados Unidos número 11/055.639, presentada el 9 de febrero de 2005, cada una de las cuales se incorpora mediante referencia. Detalles adicionales de la tecnología RT-CES se divulan adicionalmente en la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/519.567, presentada el 12 de noviembre de 2003 y la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/542.927, presentada el 9 de febrero de 2004, la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/548.713, presentada el 27 de febrero de 2004, la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/598.608, presentada el 4 de agosto de 2004; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/598.609, presentada el 4 de agosto de 2004; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/613.749, presentada el 27 de septiembre de 2004; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/613.872, presentada el 27 de septiembre de 2004; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/614.601, presentada el 29 de septiembre de 2004; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/630.071, presentada el 22 de noviembre de 2004; la solicitud provisional de Estados Unidos número 60/630.131, presentada el 22 de noviembre de 2004.

Para la medida de la impedancia célula-sustrato o célula-electrodo usando la tecnología RT-CES, se fabrican microelectrodos que tienen geometrías apropiadas sobre el fondo de la placa de microvaloración o un dispositivo similar, de cara al interior de los pocillos. Las células se introducen en los pocillos de los dispositivos y hacen contacto con y se ligan a las superficies de los electrodos. La presencia, ausencia o cambio de propiedades de las células afecta al paso electrónico e iónico sobre las superficies detectoras del electrodo. Medir la impedancia entre electrodos proporciona información acerca del estado biológico de las células presentes sobre los detectores. Cuando existen cambios en el estado biológico de las células, se miden automáticamente y en tiempo real señales de lectura electrónicas análogas y se convierten en señales digitales para el procesamiento y el análisis.

En un sistema RT-CES, se deriva y se proporciona automáticamente un índice celular basado en los valores de impedancia del electrodo medidos. El índice celular obtenido para un pocillo dado refleja: 1) cómo muchas células se ligan a las superficies del electrodo en este pocillo; y 2) cómo las células del pocillo se ligan a las superficies del electrodo en este pocillo. Así, cuantas más células del mismo tipo en condiciones fisiológicas similares se liguén a las superficies del electrodo, mayor será el índice celular. Y, cuanto mejor se liguén las células a las superficies del electrodo (p. ej., las células se extienden más para tener áreas de contacto mayores o las células se ligan más fuertemente a las superficies del electrodo), mayor será el índice celular. Los presentes inventores han encontrado que las líneas celulares adictivas a cMet producirían un perfil de respuesta de impedancia transitorio cuando se trataran con inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) de control positivo.

A través del sistema RT-CES, se ha observado que los compuestos de pirrolopirimidina descritos en los ejemplos anteriores producen un perfil de impedancia de respuesta celular en el sistema RT-CES similar al generado por inhibidores de control positivo. Además, se ha observado que estos compuestos inhiben la migración celular inducida por EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) en varias líneas celulares. Además, se ha observado que estos compuestos tienen efectos nulos o insignificantes cuando se usan para tratar líneas celulares cancerosas no adictivas a cMet.

El sistema RT-CES (o el sistema xCELLigence RTCA) comprende tres componentes, un analizador detector electrónico, una estación de dispositivos y dispositivos de placa de microvaloración 16X o 96X (es decir E-Plate 16 o E-Plate 96). La serie de detectores de microelectrodos estaba fabricada de portaobjetos de vidrio con métodos de microfabricación litográficos y los portaobjetos que contienen electrodos se montan en bandejas de plástico para formar pocillos que contienen electrodos. Cada dispositivo de placa de microvaloración 16X (o 96X) usado en el sistema RT-CES comprende hasta 16 (o 96) de tales pocillos que contienen electrodos. La estación de dispositivos recibe los dispositivos de placa de microvaloración 16X o 96X y es capaz de comutar electrónicamente uno cualquiera de los pocillos hasta el

5 analizador detector para la medida de la impedancia. Durante la operación, los dispositivos con células cultivadas en los pocillos se introducen en una estación de dispositivos (estación xCELLigence RTCA SP o estación RT-CES SP) que está situada dentro de una incubadora. Cables eléctricos conectan la estación de dispositivos al analizador detector (analizador xCELLigence RTCA o analizador RT-CES). Bajo el control del software RT-CES o xCELLigence RTCA, el analizador detector puede seleccionar automáticamente los pocillos que se van a medir y efectuar continuamente medidas de impedancia. Los datos de impedancia procedentes del analizador se transfieren a un ordenador, se analizan y se procesan mediante el software integrado.

10 La impedancia medida entre electrodos en un pocillo individual depende de la geometría de los electrodos, la concentración iónica en el pocillo y si hay células ligadas a los electrodos. En ausencia de las células, la impedancia de los electrodos está determinada principalmente por el ambiente iónico tanto en la interfase electrodo/solución como en la masa de solución. En presencia de las células, las células ligadas a las superficies detectoras de los electrodos alterarán el ambiente iónico local en la interfase electrodo/solución, conduciendo a un incremento en la impedancia. Cuantas más células haya sobre los electrodos, mayor será el incremento en la impedancia célula-electrodo. Por otra parte, el cambio de impedancia también depende de la morfología de la célula y el grado en el que las células se ligan a los electrodos.

15

Para cuantificar el estado de las células basándose en la impedancia célula-electrodo medida, se deriva un parámetro denominado Índice Celular, según

$$IC = \max_{i=1,\dots,N} \left(\frac{R_{cél.}(f_i)}{R_b(f_i)} - 1 \right)$$

20 donde $R_b(f)$ y $R_{cél.}(f)$ son las resistencias de los electrodos dependientes de la frecuencia (un componente de la impedancia) sin células o con células presentes, respectivamente. N es el número de puntos de frecuencia en los que se mide la impedancia. Así, el Índice Celular es una media cuantitativa del estado de las células en un pocillo que contiene electrodo. Bajo las mismas condiciones fisiológicas, más células ligadas a los electrodos conducen a un valor de $R_{cél.}(f)$ mayor, que conduce a un mayor valor para el Índice Celular. Por otra parte, para el mismo número de células presentes en el pocillo, un cambio en el estado celular tal como la morfología conducirá a un cambio en el Índice Celular. Por ejemplo, un incremento en la adhesión celular o la extensión celular conduce a mayor área de contacto célula-electrodo que conducirá a un incremento en $R_{cél.}(f)$ y así un mayor valor para el Índice Celular. El Índice Celular también se puede calcular usando una fórmula diferente a la descrita aquí. Otros métodos para calcular el Índice Celular basados en la medida de la impedancia se pueden encontrar en la patente número 7.732.127; la patente número 7.192.752; la patente número 7.459.303; la patente número 7.468.255; la patente número 7.470.533; la patente número 30 7.560.269 de Estados Unidos; la solicitud PCT número PCT/US04/37696, presentada el 12 de noviembre de 2004, la solicitud PCT número PCT/US05/04481, presentada el 9 de febrero de 2005, la solicitud de patente de EE. UU. número 10/987.732, presentada el 12 de noviembre de 2004 y la solicitud de patente de EE. UU. número 11/055,639, presentada el 9 de febrero de 2005.

Ejemplo biológico B-1

35 Bioactividad de compuestos de pirrolopirimidina sobre líneas celulares mutadas en el EGFR

Material y métodos

Cultivo celular y reactivos

Todas las líneas celulares se obtuvieron de the American Type Culture Collection y se mantuvieron a 37°C con CO₂ al 5% en medio complementado con 10% de suero bovino fetal y 1% de L-glutamina-penicilina-estreptomicina. Las células H1975 y HCC827 se cultivaron con medio RPMI 1640. Las células A431 se mantuvieron en la modificación de Dulbecco del medio de Eagle. Los inhibidores de EGF, EGF (R&D) se resuspendieron y se almacenaron según las instrucciones del fabricante.

Ensayo de inhibición de la proliferación y el crecimiento celulares

45 La proliferación celular se analizó mediante un ensayo WST (Roche, Indianapolis, IN) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las células H1975, HCC827 y A431 se sembraron a 3.000, 3.000 y 4.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos y, después de una incubación de 24 horas, las células se trataron con compuestos de prueba durante 72 horas. La viabilidad celular se analizó al incubar las células con reactivo WST-1 durante 2 horas y a continuación con la medida de la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm. Los datos se calcularon usando GraphPad Prism versión 4.0. Los valores de IC₅₀ se ajustaron usando un modelo de regresión no lineal con una respuesta a la dosis sigmoidea.

50 Transferencia Western

Las células H1975 y A431 se sembraron sobre placas de 6 pocillos a una concentración de 1 × 10⁶ células por pocillo. Después de 24 horas de crecimiento en medio que contenía suero, las células se incubaron en medio libre de suero durante 1 hora y a continuación se trataron con el compuesto de prueba durante 2 horas. Las células A431 se

estimularon con 30 ng/ml de EGF durante los últimos 20 minutos de tratamiento con compuesto. Las transferencias Western se realizaron sobre los extractos de células enteras usando anticuerpos para EGFR fosfoespecífico (pY1068), EGFR, total fosfo-Akt (Ser-473), Akt total, fosfo-ERK1/2 (pT202/pY204) y ERK1/2 total (Cell Signaling Technology).

Las secciones de tumor se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido para el aislamiento de proteínas y la transducción de señales de EGFR se evaluó mediante transferencia Western con anticuerpos primarios incluidos los siguientes: EGFR fosfoespecífico (pY1068), EGFR total, fosfo-Akt (Ser-473), Akt total, fosfo-ERK1/2 (pT202/pY204) y ERK1/2 total.

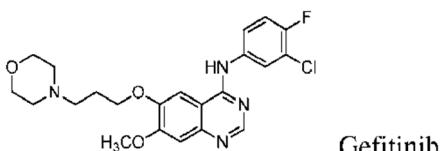
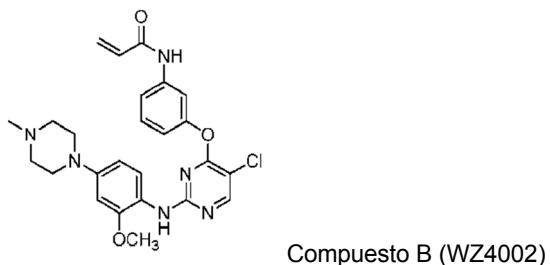
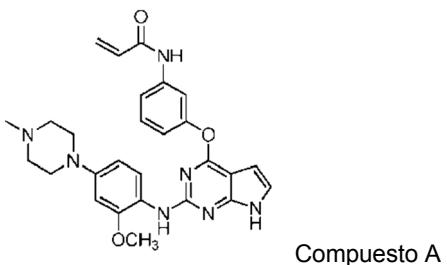
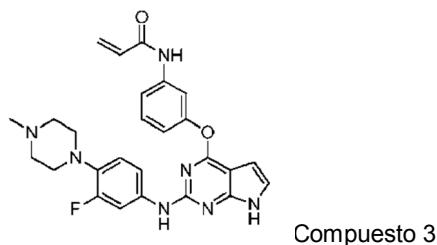
Ensayo de ELISA

Las células H1975 y A431 se sembraron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos a una densidad de 4×10^4 células por pocillo. Después de 24 horas de crecimiento en medio que contiene suero, las células se trataron con compuesto de prueba en medio libre de suero durante 2 horas. Las células A431 se estimularon con 30 ng/ml de EGF durante los últimos 15 minutos de tratamiento con compuesto. Las células se lavaron con PBS enfriada con hielo antes de la extracción con 100 μ l por pocillo de tampón de lisis celular. La fosforilación de EGFR se midió usando un ensayo ELISA tipo sándwich con el par de anticuerpos para EGFR fosfoespecífico (pY1068) y EGFR total.

15 Resultados

El Compuesto 3 inhibe la proliferación de células mutantes en EGFR

Se probaron los siguientes compuestos.



Sensibilidad de las líneas celulares cancerosas que expresan EGFR WT, Exon 19 Del, L858R/T790M y del E746-A750 al Compuesto 3, el Compuesto B y gefitinib. Se realizaron ensayos de proliferación celular con concentraciones crecientes de los compuestos durante 72 horas usando WST. Los valores de IC_{50} se determinaron mediante el software GraphPad.

25 El Compuesto 3 inhibe la proliferación de las células positivas H1975 a T790M más potentemente que el gefitinib.

Tabla 1

Compuesto	Célula H1975 (T790M/L858R)	Célula A431 (WT)	Célula HCC827 (delE746-A750)
Compuesto 3	0,61 µM	10,8 µM	0,019 µM
Compuesto B	1,1 µM	4,5 µM	0,013 µM
Gefitinib	>10 µM	ND	0,024 µM

El Compuesto 3 inhibe la fosforilación de EGFR en células H1975

Inhibición de la fosforilación de EGFR y la proliferación en células H1975 tratadas con Compuesto 3. Las células H1975 y A431 se incubaron con diversas concentraciones de Compuesto 3 o Compuesto B durante 2 horas y los extractos de células enteras se recogieron directamente y se probaron con respecto al pEGFR mediante ELISA. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante el software GraphPad.

Tabla 2

Compuesto	Célula H1975 (T790M/L858R)	Célula A431 (WT)
Compuesto 3	0,031 µM	12,7 µM
Compuesto B	0,063 µM	8,9 µM

El Compuesto 3 inhibe la ruta de señalización de EGFR en células H1975

Células de cáncer de pulmón H1975 que crecían exponencialmente se trataron con el Compuesto 3 a las concentraciones indicadas durante 2 horas en medio libre de suero. Como se muestra en la Figura 1, los extractos de células enteras se resolvieron mediante SDS-PAGE antes de transferir sobre membranas de nitrocelulosa. La inhibición de la fosforilación de EGFR conduce a la inhibición de sus efectores aguas abajo p-Akt y p-ERK. Todos los anticuerpos se obtuvieron de Cell Signaling.

El Compuesto 3 inhibe la ruta de señalización de EGFR en tumores H1975

El Compuesto 3 se administró por vía oral (PO) en 100 mg/kg y los tumores se recogieron a las 1, 4, 8, 18 y 25 horas después de la dosis individual. Según se muestra en la Figura 2, se exploraron inmunotransferencias con respecto a pEGFR, EGFR total, pAkt, Akt total, p-ERK y ERK total. El Compuesto 3 inhibía la fosforilación de EGFR de un modo dependiente del tiempo y la inhibición en EGFR conduce a la inhibición de sus efectores aguas abajo p-Akt y p-ERK.

Comparación entre el Compuesto 3 y el Compuesto A

1. Resultado de WST

Tabla 3

Compuesto	Célula H1975 (T790M/L858R)	Célula A431 (WT)	Célula HCC827 (delE746-A750)
Compuesto 3	0,73 µM	0,62 µM	0,011 µM
Compuestos A	1,63 µM	4,17 µM	0,023 µM

2. Resultado de ELISA

Tabla 4

Compuesto	Célula H1975 (T790M/L858R)	Célula A431 (WT)	Célula H1975 (T790M/L858R) estimulación con EGF
Compuesto 3	0,0032 µM	0,4737 µM	0,025 µM
Compuesto A	0,0088 µM	1,0270 µM	0,091 µM

Ejemplo biológico B-2

Cultivo celular y reactivos

Todas las líneas celulares se obtuvieron de the American Type Culture Collection y se mantuvieron a 37°C con CO₂ al 5%, en medio complementado con 10% de suero bovino fetal y 1% de L-glutamina-penicilina-estreptomicina. Las células H1975 y HCC827 se cultivaron con medio RPMI 1640. Las células A431 se mantuvieron en la Modificación de Dulbecco

5 del medio de Eagle. Las células GTL-16, las células T47D y las células BxPC3 se cultivaron con medio RPMI 1640. Las células NIH-3T3, las células H460 y las células HepG2 se cultivaron con la Modificación de Dulbecco del medio de Eagle. Las células A549 se cultivaron con medio de mezcla de nutrientes F-12K. H295R se cultivaron con medio DMEM:F12. El reactivo WST-1 se obtuvo de Roche. EGF (R&D), los inhibidores de EGF se resuspendieron y se almacenaron según las instrucciones del fabricante.

Ensayo de inhibición de la proliferación y el crecimiento celulares

La proliferación celular se examinó mediante un ensayo de WST (Roche, Indianapolis, IN) según las instrucciones del fabricante. Las células H1975, HCC-827 y A431 se sembraron en 3.000, 3.000 y 4.000 células por pocillo sobre placas de 96 pocillos y, después de una incubación de 24 h, las células se trataron con compuestos de prueba durante 72 h. 10 Las células NIH-3T3, las células A549, las células H295R, las células GTL-16, las células H460, las células HepG2, las células Hela, las células T47D y las células BxPC3 se sembraron en 2.000, 2.000, 5.000, 5.000, 2.500, 5.000, 2.000, 5.000 y 5.000 células por pocillo sobre placas de 96 pocillos. La viabilidad celular se ensayó al incubar las células con reactivo WST-1 durante 3 h. La absorbancia se midió a OD450-620 usando el Beckman DTX880. Los datos se calcularon usando GraphPad Prism versión 4.0. Las IC50 se ajustaron usando un modelo de regresión no lineal con una 15 respuesta a la dosis sigmoidea.

Ensayos ELISA

Las células H1975, HCC-827 y A431 se sembraron sobre una placa de 96 pocillos a una densidad de 40.000, 40.000 y 60.000 células por pocillo, respectivamente. Después de 24 h de crecimiento en medio que contiene suero, las células se trataron con compuesto de prueba en medio libre de suero durante 2 h. Las células A431 se estimularon con 50 ng/ml de EGF durante los últimos 15 min del tratamiento con compuesto. Las células se lavaron con PBS enfriada con hielo antes de la extracción con 100 µl por pocillo de tampón de lisis celular. La fosforilación de EGFR se midió usando un ensayo ELISA tipo sándwich con el par de anticuerpos para EGFR fosfoespecífico (pY1068) y EGFR total. Los datos se calcularon usando GraphPad Prism versión 4.0. Las IC50 se ajustaron usando un modelo de regresión no lineal con una respuesta a la dosis sigmoidea.

25 Transferencia Western

Las células H1975, HCC-827 y A431 se sembraron sobre placas de 6 pocillos a una concentración de 1×10^6 células por pocillo. Después de 24 h de crecimiento en medio que contiene suero, las células se incubaron en medio libre de suero durante 1 h y a continuación se trataron con compuesto de prueba durante 2 h. Las células A431 se estimularon con 30 ng/ml de EGF durante los últimos 20 min de tratamiento con compuesto. Las trasferencias Western se realizaron 30 sobre los extractos de células enteras usando anticuerpos para EGFR fosfoespecífico (pY1068), EGFR total, fosfo-Akt (Ser-473), Akt total, fosfo-ERK1/2 (pT202/pY204) y ERK1/2 total (Cell Signaling Technology). La densidad de la banda de transferencia se adquirió usando el software Image J y la IC50 de la fosforilación de Tyr1068 de EGFR se ajustó usando un modelo de regresión no lineal mediante GraphPad Prism versión 4.0.

El Compuesto 3 se administró oralmente a la dosis indicada (12,5, 50, 200 mg/kg) y el gefitinib (GF) se administró 35 oralmente a 100 mg/kg. Los tejidos tumorales se recogieron a las 1, 4, 8 y 24 h el Día 1 y después de la dosis individual o se recogieron el Día 8 y después de 8 dosis consecutivas (12,5, 50 mg/kg). Las secciones tumorales se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido para el aislamiento de proteínas y la transducción de señales de EGFR se evaluó mediante transferencia Western con anticuerpos primarios incluidos los siguientes: EGFR fosfoespecífico (pY1068), EGFR total.

40 Ensayo de seguimiento pulsátil basado en células para examinar la irreversibilidad del compuesto

Las H1975 se sembraron en 3.000 células por pocillo en el sistema RTCA (instrumento xCELLigence SP, ACEA Biosciences). Después de un día de cultivo, las células se trataron con compuesto del compuesto 3, WZ4002 en una concentración de 10 µM durante 22 h y a continuación se retiraron en comparación con fármacos mantenidos en el tiempo. Aproximadamente 60 horas después de la recuperación, las células se sometieron a una medida de la viabilidad 45 con WST.

Resultados

El Compuesto 3 inhibía la proliferación de células cancerosas que alojan mutación de EGFR

El Compuesto 3 conseguía la inhibición de la proliferación de células H1975 (T790M/L858R) con la IC50 en 91 ± 60 nM y con la IC50 en 19 ± 8 nM para células HCC827(Del E746-A750), mientras que la sensibilidad a células A431(WT) es 50 mucho menor (IC50= 2113 ± 1660 nM). En contraste, el gefitinib, el inhibidor de EGFR de primera generación, exhibía sensibilidad a células A431, pero no tenía actividad sobre la proliferación de células que alojan la mutación T790M (IC50 >20uM).

Compuesto	Célula H1975 (T790M/L858R)	Célula A431 (WT)	Célula HCC827 (delE746-A750)
Compuesto 3	91±60 nM	2113±1660 nM	19±8 nM
WZ4002	1905±732 nM	4393±617 nM	35±12 nM
Gefitinib	>20000 nM	523±115 nM	9±1 nM

El Compuesto 3 reducía significativamente la fosforilación de Tyr1068 de EGFR en células mutantes en EGFR

Las células H1975 y A431 se incubaron con diversas concentraciones de compuesto 3 o WZ4002 durante 2 h y los extractos de células enteras se recogieron directamente y se probaron con respecto a pEGFR mediante ELISA. Los valores de IC50 se determinaron mediante el software GraphPad.

- 5 Los ensayos de ELISA basados en células verificaban que el compuesto 3 reducía significativamente la fosforilación de Tyr1068 de EGFR en las líneas celulares mutantes en EGFR, mientras que el gefitinib mostraba inhibición de la fosforilación en un grado mucho menor.

Compuesto	Célula H1975 (T790M/L858R)	Célula A431 (WT)
compuesto 3	4±2 nM	650±63 nM
WZ4002	32±12 nM	970±340 nM

Según se muestra en la tabla posterior, el Compuesto 3 reducía significativamente la fosforilación de Tyr1068 de EGFR y la señalización aguas abajo en las células mutantes en EGFR y es menos eficaz en la línea celular que expresa EGFR silvestre.

Genotipo de EGFR	Línea celular	IC50 (nM) mediante WB (fosfo Tyr1068)		
		compuesto 3	Gefitinib	WZ4002
T790M/L858R	H1975	4,4	860	21
DelE746-A750	HCC-827	9,8	5,4	58
Silvestre	A431	288	1,6	53
Selectividad (A431/H1975)		65X	0,002X	2,5X

Según se muestra en las Figuras 9A y 9B, el Compuesto 3 inhibía la fosforilación de Tyr1068 de EGFR y la señalización aguas abajo en células mutantes en EGFR H1975. Datos comparativos para gefitinib y WZ4002 se muestran en las Figuras 9C-9F.

- 15 Según se muestra en las Figuras 10A y 10B, el Compuesto 3 inhibía la fosforilación de Tyr1068 de EGFR y la señalización aguas abajo en células mutantes en EGFR HCC-827. Datos comparativos para gefitinib y WZ4002 se muestran en las Figuras 10C-10F.

Según se muestra en las Figuras 11A y 11B, el Compuesto 3 era menos eficaz para inhibir la fosforilación de Tyr1068 de EGFR y la señalización aguas abajo en células A431 que expresan EGFR WT. Datos comparativos para gefitinib y WZ4002 se muestran en las Figuras 11C-11F.

- 20 El Compuesto 3 inhibía la fosforilación del EGFR en tumores H1975.

El Compuesto 3 inhibía significativamente la fosforilación del EGFR en tejidos tumorales H1975, a las tres dosificaciones de 12,5, 50 y 200 mg/kg. La inhibición de la fosforilación de EGFR por el Compuesto 3 dependía de la dosis y del tiempo. En contraste, la inhibición de la fosforilación del EGFR no se detectaba para gefitinib con la dosificación en 100 mg/kg.

- 25 Según se muestra en la Figura 12, el Compuesto 3 inhibe la fosforilación del EGFR en tejidos tumorales H1975 con una sola dosis de compuesto 3.

Según se muestra en la Figura 13, el Compuesto 3 inhibe la fosforilación del EGFR en tejidos tumorales H1975 después de 8 dosis consecutivas de compuesto 3.

- 30 Según se muestra en la Figura 14, el Compuesto 3 inhibía irreversiblemente la proliferación de células H1975 que alojan la mutación T790M del EGFR. La reversibilidad del compuesto 3 se examinó mediante un ensayo de seguimiento pulsátil basado en células. Según se muestra en la Figura 14, al suprimir el compuesto 3 después de un tratamiento de 22 h, la inhibición de la proliferación de H1975 se mantenía (7,8±1,3%) hasta 60 h. En contraste, la recuperación del

tratamiento con WZ4002 era a $27\pm10\%$. Los resultados de este estudio demostraban que el compuesto 3 es un inhibidor irreversible de EGFR y exhibía una propiedad de unión fuerte con respecto a WZ4002.

Viabilidad en comparación con el control con vehículo (%)

	compuesto 3 durante 22 h de tratamiento	WZ4002 durante 22 h de tratamiento
Viabilidad de células H1975 (%)	7,8±1,3	27±10

1. Resultado de WST

Compuesto	Célula H1975 (T790M/L858R)	Célula A431 (WT)	Célula HCC827 (delE746-A750)
compuesto 3	0,19 uM	2,03 uM	0,011 uM
compuesto A	1,16 uM	11,82 uM*	0,023 uM

5

*Nota: El valor de A431 para el Compuesto A se presentó previamente de forma incorrecta como 9,14 uM.

2. Resultado de ELISA

Compuesto	Célula H1975 (T790M/L858R)	Célula A431 (WT) Estimulación con EGF	Célula H1975 (T790M/L858R)
compuesto 3	0,0032 uM	0,4737 uM	0,025 uM
compuesto A	0,0088 uM	1,0270 uM	0,091 uM

Ejemplo biológico B-3

Usando una nueva línea celular H1975 y el protocolo de ELISA descrito anteriormente en el Ejemplo biológico B-2, se obtuvieron los resultados que siguen:

Ensayo ELISA

	IC50 (uM) H1975 T790M/L858R (sin estimulación con EGF)	IC50 (uM) Hcc827 (delE746-A750) (sin estimulación con EGF)	IC50 (uM) A431WT (estimulación con EGF)	Selectividad A431/ H1975	Selectividad A431/ Hcc827
Comp. 3	0,0018	0,0076	0,1233	68,5000	16,2237
	0,0016	0,0072	0,1300	81,2500	18,0556
	0,0010	0,0072	0,0901	90,1000	12,5139
Prom. ± SD	0,0015 ± 0,0004	0,0073 ± 0,0002	0,1145 ± 0,0174	79,9500 ± 10,8585	15,5977 ± 2,8233
Comp. B (WZ4002)	0,0299	0,0419	0,6184	20,6823	14,7589
	0,0257	0,0385	0,6592	25,6498	17,1221
	0,0212	0,0391	0,6097	28,7594	15,5934
Prom. ± SD	0,0256 ± 0,0043	0,0399 ± 0,0018	0,6291 ± 0,0264	25,0305 ± 4,0740	15,8248 ± 1,1984
Valores de p (Comp. 3 y Comp. B)	0,0007	0,000007	0,000013	0,0012	0,9042
Comp. A	0,0145	0,0411	0,5641	38,9034	13,7251
	0,0159	0,0395	0,4794	30,1509	12,1367
	0,0040	0,0305	0,2884	72,1000	9,4557
Prom. ± SD	0,0115 ± 0,0065	0,00370 ± 0,0057	0,4440 ± 0,1412	47,0515 ± 22,1297	11,7725 ± 2,1578
Valores de p* (Comp. 3 y Comp. A)	0,0565	0,00085	0,01618	0,0819	0,13569

Usando una nueva línea celular H1975 y el protocolo de WST descrito anteriormente (en los Ejemplos biológicos B-2 con la presencia de 5% de suero bovino fetal), se obtuvieron los resultados que siguen:

Ensayo de WST (Ensayo de viabilidad celular)						
	IC50 (uM) H1975 T790M/L858R	IC50 (uM) Hcc827 (delE746-A750)	IC50 (uM) A431WT	Selectividad A431/ H1975	Selectividad A431/ Hcc827	
Comp. 3	0,019	0,003	0,692	36,42	230,67	
	0,018	0,008	0,526	29,22	65,75	
	0,019	0,005	0,694	36,53	138,80	
		Prom. ± SD	0,019 ± 0,001	0,005± 0,002	0,637± 0,096	34,057 ± 4,187
Comp. B (WZ4002)	0,053	0,007	0,901	17,00	128,71	
	0,080	0,021	1,027	12,84	48,90	
	0,106	0,013	1,025	9,67	78,85	
		Prom. ± SD	0,080 ± 0,026	0,014 ± 0,007	0,984± 0,072	13,169± 3,676
Valores de p (Comp. 3 y Comp. B)		0,0163	0,1251	0,0075	0,0029	0,3245
Comp. A	0,106	0,028	2,914	27,491	104,071	
	0,111	0,059	2,617	23,577	44,356	
	0,067	0,035	2,809	41,925	80,257	
		Prom. ± SD	0,095± 0,024	0,041± 0,016	2,780 ± 0,151	30,998 ± 9,664
Valores de p* (Comp. 3 y Comp. A)		0,0055	0,0205	3,18539E-05	0,6414	0,2466

* valores de p 1) <0,05 (marcados en negrita) quieren decir diferencia significativa; 2) 0,05-0,15 quiere decir diferencia/mejora importante aunque no significativa; 3) >0,15 quiere decir sin diferencia significativa.

5

Basándose en los datos experimentales y los valores de p en las dos tablas anteriores, el Compuesto 3 demostraba una potencia significativamente mayor que los Compuestos A y B en los ensayos tanto de WST como de ELISA con diez (10) valores de p <0,05 y dos (2) valores de p entre 0,05 - 0,15. En cuanto a la selectividad, el Compuesto 3 mostraba una tendencia general de selectividad superior que los Compuestos A y B en los ensayos tanto de WST como de ELISA con dos (2) valores de p <0,05, dos (2) valores de p entre 0,05-0,15 y cuatro (4) valores de p por encima de 0,15.

10

Ejemplo biológico C

Evaluación de la eficacia del Compuesto 3 en el tratamiento de H1975, HCC827 y A431

Modelos de ratones xenoinjertados

Este ejemplo evalúa la eficacia del Compuesto 3 en el tratamiento de modelos de tumores xenoinjertados de adenocarcinoma pulmonar no microcítico humano NCI-H1975 (L858R/T790M), adenocarcinoma pulmonar humano HCC827 (L858R) y carcinoma epidermoide cutáneo humano A431 (WT) en ratones atípicos. El gefitinib, una primera generación de inhibidor reversible de la tirosina cinasa EGFR, se usó como un control positivo en esos tres modelos de tumor xenoinjertado en ratones.

Diseño experimental y plan de dosificación

El diseño experimental y el plan de dosificación se muestran a continuación

Tabla 5: Modelo de NCI-H1975

Grupo	n	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Volumen dosificación (μl/g)	de	Vía dosificación	de	Disolvente	Días dosificación	de	Plan
1	8	Vehículo	-	16,7		PO		Sistema	de	14	QD

Grupo	n	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Volumen de dosificación (μl/g)	Vía de dosificación	Disolvente	Días de dosificación	de Plan
						PEG		
2	8	Compuesto 3	25	10	PO	Sistema de PEG	14	QD
3	8	Compuesto 3	50	10	PO	Sistema de PEG	14	QD
4	8	Compuesto 3	100	16,7	PO	Sistema de PEG	14	QD
5	8	Gefitinib	100	10	PO	Tween80 1%	al 14	QD

Tabla 6: Modelo de HCC827

Grupo	n	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Volumen de dosificación (μl/g)	Vía de dosificación	Disolvente	Días de dosificación	de Plan
1	8	Vehículo	-	10	PO	-	35	QD
2	8	Compuesto 3	50	10	PO	Sistema de PEG	35	QD
3	8	Compuesto 3	50	10	PO	MC al 0,5%	35	QD
4	8	Gefitinib	100	10	PO	Tween80 1%	al 7	QD

Tabla 7: Modelo de A431

Grupo	n	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Volumen de dosificación (μl/g)	Vía de dosificación	Disolvente	Días de dosificación	de Plan
1	8	Vehículo	-	16,7	PO	Sistema de PEG	14	QD
2	8	Compuesto 3	100	16,7	PO	Sistema de PEG	14	QD
3	8	Gefitinib	100	10	PO	Tween80 1%	al 14	QD

Note: n: número de animales; Volumen de dosificación: ajústese el volumen de dosificación basándose en el peso corporal; Sistema de PEG: PEG200:alcohol:dextrosa al 5% = 4:1:5; El plan de tratamiento se ajustaba si la pérdida de peso corporal > 15%.

Confinamiento de los animales

Animales

Detalles sobre los animales se muestran a continuación.

Especie: Ratón

10 Raza: atímico Nu/Nu

Edad: 7-8 semanas

Sexo: Hembra

Peso corporal: 20-25 g

Proveedor de los animales: Vital River Laboratories, Beijing, China

15 Condiciones de confinamiento

Los ratones se mantuvieron en jaulas ventiladas individuales a temperatura y humedad constantes con 4 animales en cada jaula en ACEA Bioscience Hangzhou Inc.

- Temperatura: aproximadamente 20-26°C.

- Humedad aproximadamente 40-70%.

5 Jaulas IVC: Hechas de policarbonato. El tamaño es 300 mm x 180 mm x 150 mm. El material del lecho es mazorca de maíz, que se cambia dos veces a la semana.

Dieta: Los animales tenían acceso libre a alimento granulado seco esterilizado por irradiación durante todo el período del estudio.

Aqua: Los animales tenían acceso libre a agua de bebida estéril.

10 Identificación de las jaulas: Las etiquetas identificativas para cada jaula contenía la siguiente información: número de animales, sexo, raza, fecha de recepción, tratamiento, número del estudio, número del grupo y fecha de inicio del tratamiento.

Identificación de los animales: Los animales se marcaron mediante un corte en la oreja.

Métodos y procedimientos experimentales

15 Cultivo celular

Las células tumorales NCI-H1975, HCC827 y A431 se mantuvieron in vitro como un cultivo en monocapa en medio complementado con 10% de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% en aire según se recomienda por ATCC. Las células tumorales se subcultivaron normalmente dos veces a la semana mediante tratamiento con tripsina-EDTA. Las células que crecen en una fase de crecimiento exponencial se recogieron y se contaron con respecto a la inoculación tumoral.

Inoculación tumoral

20 Cada ratón fue inoculado subcutáneamente en el costado derecho con células H1975 (5×10^6), HCC827 (5×10^6) y A431 (5×10^6), respectivamente, en 0,2 ml de medio de desarrollo tumoral. Los tratamientos se iniciaron cuando el tamaño del tumor alcanzaba aproximadamente 200-250 mm³. Los artículos de prueba se administraron a los ratones según el régimen predeterminado según se muestra en la tabla del diseño experimental.

Observaciones

Todos los procedimientos referidos al manejo, el cuidado y el tratamiento de animales en este estudio se realizaron según las directrices aprobadas por the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) siguiendo la directriz de the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). En el momento de la verificación normal, los animales se verificaron con respecto a cualesquiera efectos del crecimiento tumoral y los tratamientos sobre el comportamiento normal tales como movilidad, consumo de alimento y agua (mediante observación), aumento/pérdida del peso corporal (los pesos corporales se midieron dos veces a la semana), mateado ocular/capilar y cualquier otro efecto anormal. La muerte y los signos clínicos observados se registraron basándose en los números de animales dentro de cada subgrupo. Los animales que se observaba que estaban en un estado de deterioro continuo se sometieron a eutanasia antes de la muerte o antes de alcanzar un estado comatoso.

Medida del tumor y los criterios de valoración

40 El criterio de valoración principal era observar si el crecimiento tumoral se podía retrasar o los ratones se podían curar. El tamaño del tumor se midió dos veces a la semana en dos dimensiones usando un calibre y el volumen se expresó en mm³ usando la fórmula: $V = 0,5 a \times b^2$ donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. El tamaño del tumor se usó a continuación para los cálculos de los valores tanto de T-C como de T/C. T-C se calculó con T como la mediana del tiempo (en días) requerido para que los tumores del grupo de tratamiento alcanzaran un tamaño predeterminado (p. ej., 1.000 mm³) y C como la mediana del tiempo (en días) para que los tumores del grupo de control alcanzaran el mismo tamaño. El valor T/C (en porcentaje) era una indicación de la eficacia antitumoral; T y C eran el volumen medio de los grupos tratado y de control, respectivamente, en un día dado. El peso del tumor se midió a la finalización del estudio. Se calculó el valor T/C (en porcentaje) donde T y C eran los pesos medios del tumor de los grupos tratado y de control, respectivamente.

Análisis estadístico

45 Se proporcionan estadísticas resumidas, incluyendo la media y el error estándar de la media (SEM), para el volumen de los tumores de cada grupo en cada momento.

Se efectuó un análisis estadístico de la diferencia en el volumen del tumor y el peso del tumor entre los grupos sobre los datos obtenidos en el mejor momento terapéutico después de la dosis final (el día 15 después de la inoculación del tumor).

- 5 Se realizó ANOVA unidireccional para comparar el volumen del tumor y el peso del tumor entre grupos y, cuando se obtenía una estadística F (una relación de varianza del tratamiento a la varianza del error) significativa, se llevaron a cabo comparaciones entre grupos con LSD y la prueba de Games-Howell. Todos los datos se analizaron usando SPSS 16,0. $p < 0,05$ se consideraba que era estadísticamente significativo.

Resultados

5,1. Pesos corporales

- 10 Los resultados de los cambios de peso corporal en los ratones que tenían tumor para los modelos de NCI-H1975, HCC827 y A431 se muestran en las Figuras 3, la Figura 4 y la Figura 5, respectivamente.

Los pesos corporales de los ratones en diferentes grupos de los ratones que tienen tumor al final del tratamiento sobre NCI-H1975, HCC827 y A431 se muestran en la Tabla 8, la Tabla 9 y la Tabla 10 respectivamente.

Tabla 8. Los pesos corporales de los ratones en los diferentes grupos sobre el modelo de NCI-H1975

Tratamiento	Peso de los ratones (g) ^a el día 23(14)	p
Vehículo	22,99 ± 0,26	-
Compuesto 3 25 mg/kg po qd	22,28± 0,55	0,364
Compuesto 3 50 mg/kg po qd	22,73 ± 0,33	0,737
Compuesto 3 100 mg/kg po qd	22,53± 0,66	0,555
Gefitinib 100 mg/kg po qd	20,43±0,71	0,002

- 15 Tabla 9. Los pesos corporales de los ratones en los diferentes grupos sobre el modelo de HCC827

Tratamiento	Peso de los ratones (g) ^a el día 25(14)	p
Vehículo	23,83±0,71	-
Compuesto 3 (PEG) 50 mg/kg po qd	23,26 ± 0,47	0,523
Compuesto 3 (MC) 50 mg/kg po qd	23,54± 0,67	0,743
Gefitinib 100 mg/kg po qd	23,70 ± 0,43	0,887

Tabla 10. Los pesos corporales de los ratones en los diferentes grupos sobre el modelo de A431

Tratamiento	Peso de los ratones (g) ^a el día 25(14)	p
Vehículo	25,64 ± 0,53	-
Compuesto 3 100 mg/kg po qd	25,66± 0,72	0,979
Gefitinib 100 mg/kg po qd	21,56 ± 0,51	0,000

Nota: a. Media ± SEM

Volúmenes de los tumores

- 20 Los tamaños de los tumores de los diferentes grupos en diferentes momentos sobre NCI-H1975, HCC827 y A431 se muestran en la Tabla 11, la Tabla 12 y la Tabla 13, respectivamente.

Tabla 11. Volúmenes de los tumores en los diferentes grupos de tratamiento en el modelo de NCI-H1975

Días	Vehículo, PO, QD	Volumen del tumor (mm ³) ^a			
		Compuesto 3, PO, QD	Compuesto 3, PO, QD	Compuesto 3, PO, QD	Gefitinib, PO, QD
		-	25mpk	50mpk	100mpk
9	215,01 ± 20,88	219,91 ± 22,33	215,95 ± 21,58	220,64 ± 22,95	215,95 ± 22,36
12	387,98 ± 45,76	284,09 ± 32,64	255,85 ± 34,44	181,40 ± 21,15	379,15 ± 46,00
16	828,95 ± 58,76	393,95 ± 42,09	268,23 ± 47,77	180,18 ± 26,25	737,84 ± 80,06
19	1425,22 ± 101,9	514,88 ± 55,57	346,01 ± 62,50	207,28 ± 42,54	1195,5 ± 67,91
23	2169,9 ± 170,8	670,36 ± 54,19	373,01 ± 63,35	232,25 ± 37,11	1702,5 ± 101,8

Tabla 12. Volúmenes de los tumores en los diferentes grupos de tratamiento en el modelo de HCC827

Días	Vehículo, PO, QD	Volumen del tumor (mm ³) ^a		
		Compuesto 3, PO, QD	Compuesto 3, PO, QD	Gefitinib, PO, QD
		Vehículo	50mpk(PEG)	50mpk(0,5%MC)
14	215,94 ± 25,70	211,90 ± 23,00	211,14 ± 25,11	212,28 ± 26,35
18	291,15 ± 24,42	188,72 ± 28,03	216,63 ± 27,69	59,55 ± 25,20
21	353,24 ± 25,64	136,96 ± 16,40	245,14 ± 33,44	4,61 ± 3,16
25	453,43 ± 24,72	95,73 ± 15,38	216,42 ± 28,06	1,25 ± 1,25
28	519,39 ± 22,26	111,96 ± 22,05	231,08 ± 30,81	1,25 ± 1,25
32	638,78 ± 32,70	82,28 ± 24,08	277,59 ± 42,02	1,25 ± 1,25
35	762,43 ± 47,22	67,63 ± 24,22	293,64 ± 43,98	1,88 ± 1,32
39	1092,53 ± 99,28	69,44 ± 30,35	328,53 ± 43,51	1,88 ± 1,32
42	1324,76 ± 141,54	79,71 ± 28,86	302,31 ± 35,83	10,95 ± 6,13
46	1736,94 ± 217,03	84,26 ± 35,62	284,44 ± 27,00	23,71 ± 11,84
49	1920,11 ± 256,36	77,59 ± 42,07	299,28 ± 31,79	41,00 ± 20,52

Tabla 13. Volúmenes de los tumores en los diferentes grupos de tratamiento en el modelo de A431

Días	Vehículo, PO, QD	Volumen del tumor (mm ³) ^a	
		Compuesto 3, PO, QD	Gefitinib , PO, QD
		-	100mpk
11	241,34 ± 28,69	240,95 ± 26,46	239,83 ± 23,30
14	472,09 ± 71,50	399,68 ± 42,62	203,74 ± 22,97
18	860,82 ± 120,62	867,62 ± 70,54	139,70 ± 26,94
21	1211,0 ± 157,77	1166,1 ± 94,08	139,70 ± 22,07
25	1666,6 ± 233,36	1627,7 ± 146,0	154,79 ± 32,62

Nota: a. Media ± SEM

Inhibición del crecimiento tumoral

- 5 La inhibición del crecimiento tumoral en los modelos NCI-H1975, HCC827 y A431 se resume en la Tabla 14, la Tabla 15 y la Tabla 16, respectivamente.

Tabla 14. Efecto de los compuestos en el tratamiento del modelo tumoral de xenoinjertos de H1975

Tratamiento	Tamaño del tumor (mm ³) ^a el día 23(14)	T/C (%)	T-C (días) a 300 mm ³	p
Vehículo	2170 ± 171	-	-	-
Compuesto 3				0,000
25 mg/kg po qd	670 ± 54	28,5%	2,11	
Compuesto 3				0,000

Tratamiento	Tamaño del tumor (mm ³) ^a el día 23(14)	T/C (%)	T-C (días) a 300 mm ³	p
50 mg/kg po qd	373 ± 63	16,0%	6,76	
Compuesto 3				0,000
100 mg/kg po qd	232± 37	9,9%	>14	
Gefitinib				0,345
100 mg/kg po qd	1702 ±102	77,4%	0,08	

Tabla 15. Efecto de los compuestos en el tratamiento del modelo tumoral de xenoinjertos de HCC827

Tratamiento	Tamaño del tumor (mm ³) ^a el día 49(35)	T/C (%)	TRR ^b el día 49(35)	T-C (días) a 300mm ³	P
Vehículo	1920± 256	-	-	-	-
Compuesto 3 (PEG)					0,001
50 mg/kg po qd	78 ± 42	2,8%	71,4%	>35	
Compuesto 3 (MC)					0,002
50 mg/kg po qd	299± 32	14,3%	-45,0%	17,3	
Gefitinib					0,001
100 mg/kg po qd	41± 21	2,4%	75,7%	>35	

Tabla 16. Efecto de los compuestos en el tratamiento del modelo tumoral de xenoinjertos de A341

Tratamiento	Tamaño del tumor (mm ³) ^a el día 25(14)	T/C (%)	T-C (días) a 300mm ³	p
Vehículo	1667± 233	-	-	-
Compuesto 3				0,999
100 mg/kg po qd	1628 ± 146	98,3%	0,35	
Gefitinib				0,001
100 mg/kg po qd	154± 33	8,7%	>14	

Nota: a. Media ± SEM

b. Grado de regresión tumoral (%) = (1-volumen del tumor de después del tratamiento/volumen del tumor de pretratamiento) * 100%

Curva de crecimiento tumoral

La curva de crecimiento tumoral en diferentes grupos de los ratones que tienen tumores en los modelos de NCI-H1975, HCC827 y A431 se muestran en la Figura 6, la Figura 7 y la Figura 8, respectivamente.

Pesos de los tumores

Los pesos de los tumores de los ratones en los diferentes grupos en los modelos de NCI-H1975, HCC827 y A431 se muestran en la Tabla 17, la Tabla 18 y la Tabla 19, respectivamente.

Tabla 17. La actividad antitumoral de los compuestos en el tratamiento del modelo de NCI-H1975

Tratamiento	Peso del tumor (g) el día 23(14)	Gi ^a el día 23(14)	p
Vehículo	1,99 ± 0,16	-	-
Compuesto 3			0,001
25 mg/kg po qd	0,70± 0,04	65,0%	
Compuesto 3			0,000
50 mg/kg po qd	0,34 ± 0,08	82,8%	
Gefitinib			0,717
100 mg/kg po qd	1,69 ± 0,11	15,1%	

Tabla 18. La actividad antitumoral de los compuestos en el tratamiento del modelo de HCC827

Tratamiento	Peso del tumor (g) el día 49(35)	GI ^a el día 49(35)	p
Vehículo	1,94± 0,32	-	-
Compuesto 3 (PEG) 50 mg/kg po qd	0,06 ± 0,02	96,7%	.004
Compuesto 3 (MC) 50 mg/kg po qd	0,26 ± 0,04	86,5%	.008
Gefitinib 100 mg/kg po qd	0,03± 0,02	98,3%	.004

Tabla 19. La actividad antitumoral de los compuestos en el tratamiento del modelo de A431

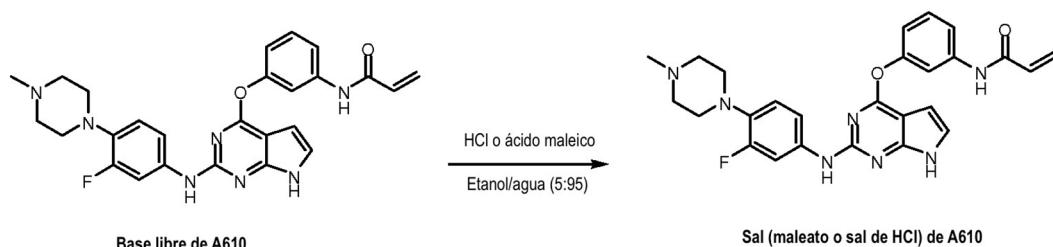
Tratamiento	Peso del tumor (g) el día 23(14)	GI ^a el día 23(14)	p
Vehículo	1,67± 0,29	-	-
Compuesto 3 100 mg/kg po qd	1,60 ± 0,22	4,0%	0,817
Gefitinib 100 mg/kg po qd	0,13± 0,03	92,5%	0,000

a: GI (Grado de inhibición) = $(PT_{Control} - PT_{Tratamiento})/PT_{Control} \times 100\%$

Ejemplo biológico D

5 Síntesis de la sal de maleato y la sal de hidrocloruro del compuesto 3 y estudio farmacocinético

La síntesis de las sales de maleato e hidrocloruro a partir de la base libre del Compuesto 3 se muestra a continuación:



Se añadió gota a gota ácido maleico (1,2 eq.) o HCl (2,2 eq.) a la base libre del Compuesto 3 (2 g) en etanol/agua (5:95, 22 ml) a 40°C. Después de que el sólido se disolviera, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó durante la noche. Los cristales resultantes (amarillos claros o blancuzcos) se recogieron, se lavaron con agua fría y se secaron durante la noche (más de 85% de rendimiento).

Estudios farmacocinéticos en ratas con Compuesto 3 en formas de base libre, sal de maleato y sal de HCl:

Se realizó un estudio comparativo farmacocinético sobre ratas hembra (Zhe Jiang AMS) usando el Compuesto 3 en formas de base libre, sal de maleato y sal de HCl. Las condiciones detalladas del estudio junto con los resultados experimentales se muestran en la Tabla 20 a continuación:

Tabla 20

Compuesto	Formulación	Dosis (mg/kg)	Vía	F%	AUCfinal (ng/ml* h)	t ½ (h)	Cmáx(po) o C ₀ (iv) (ng/ml)
Base libre del Compuesto 3	PEG200:D5W (50:50, v/v)	4,7	i.v.	n/a	2195+ 140,2	1,6±0,04	4102,1± 675,8
Base libre del Compuesto 3	0,5% MC	30,56	p.o.	10,7± 2,6	1526,8± 364,6	2,4±0,6	242,0± 37,6
Sal de HCl del	0,5% MC	40,88	p.o.	30,6±	5853,8±	2,4±1,0	1259,3± 359,0

Compuesto	Formulación	Dosis (mg/kg)	Vía	F%	AUCfinal (ng/ml* h)	t ½ (h)	Cmáx(po) o C ₀ (iv) (ng/ml)
Compuesto 3				8,2	1565,4		
Sal de maleato del Compuesto 3	0,5% MC	42,00	p.o.	32,7± 9,8	6412,2± 1917,8	2,3±0,4	1540,0± 528,5
Base libre del Compuesto 3	PEG200:D5W (50:50, v/v)	37,6	p.o.	23,0± 10,8	4041,0± 1892,3	2,8±0,3	1263,3± 270,2

Los resultados muestran que en la misma formulación de 0,5% de metilcelulosa (MC), las formas de sal (tanto la sal de maleato como de HCl) tenían una biodisponibilidad aproximadamente 3 veces mejor en comparación con la forma de base libre.

Ejemplo biológico E

- 5 El Compuesto 3 se probó frente a una gama de otras proteína cinasas.

Descripción del ensayo. Se realizó un perfilado in vitro de proteína cinasas usando la plataforma de ensayo "HotSpot". Brevemente, pares específicos de cinasa/sustrato junto con cofactores requeridos se prepararon en tampón de reacción. Los compuestos se aportaron a la reacción, seguido 15-20 minutos más tarde por la adición de una mezcla de ATP (Sigma, St. Louis MO) y ³³P ATP (Perkin Elmer, Waltham MA) hasta una concentración final de 10 µM. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 120 min, seguido por goteo de las mezclas de reacción sobre papel de filtro de intercambio iónico P81 (Whatman Inc., Piscataway, NJ). El fosfato no unido se retiró mediante lavado intensivo de los filtros en ácido fosfórico al 0,75%. Despues de la sustracción del fondo derivado de reacciones de control que contienen enzima inactiva, los datos de actividad de cinasa se expresaron como el porcentaje de actividad de cinasa restante en muestras de ensayo en comparación con reacciones en vehículo (dimetilsulfóxido). Los valores de IC₅₀ y los ajustes de la curva se obtuvieron usando Prism (GraphPad Software).

Condiciones de reacción: Condiciones del tampón: Hepes 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, 0,02% de Brij35, 0,02 mg/ml de BSA, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM y 1% de DMSO. Concentración de ATP: 10 µM. Tiempo de reacción: 2 horas. El Compuesto 3 se probó a 10 concentraciones como sigue con una comparación con el compuesto de referencia inhibidor de cinasa común estaurosporina. Los compuestos se probaron en un modo de IC₅₀ de 10 puntos con una dilución en serie triple partiendo de 10 uM. El Compuesto de control se probó en una IC₅₀ de 10 puntos con una dilución en serie triple partiendo de 20 uM. Todas las reacciones de las cinasas se realizaron a ATP 10 uM. Las concentraciones de prueba se proporcionan a continuación en unidades molares (M).

Compuesto 3	Control de estaurosporina
1,00E-05	2,00E-05
3,33E-06	6,67E-06
1,11E-06	2,22E-06
3,70E-07	7,41E-07
1,23E-07	2,47E-07
4,12E-08	8,23E-08
1,37E-08	2,74E-08
4,57E-09	9,14E-09
1,52E-09	3,05E-09
5,08E-10	1,02E-09

Se probaron las siguientes enzimas cinasa:

Nombre	Símbolo HUGO	Sustrato general	Nº registro Genbank	Nº registro proteína	Clon	Mutación	Expresión	Etiqueta
BLK	BLK	pEY	NP_001706	P51451	longitud completa	-	Insecto	His N-terminal
BMX/ETK	BMX	pEY	NP_001712	P51813	longitud completa	-	baculovirus células insecto Sf21	en de His C-terminal

ES 2 618 007 T3

Nombre	Símbolo HUGO	Sustrato general	Nº registro Genbank	Nº registro proteína	Clon	Mutación	Expresión	Etiqueta
BTK	BTK	pEY	NP_000052	Q06187	longitud completa	-	Insecto	con etiqueta His6 N-terminal
ITK	ITK	MBP	NP_005537	Q08881	longitud completa	-	Insecto	GST N-terminal
JAK2	JAK2	pEY	NP_004963	060674	aa 809-1132 +g	-	Insecto	GST N-terminal
JAK3	JAK3	JAK3tide	NP_000206	P52333	aa 781-1124	-	Insecto	GST N-terminal
TEC	TEC	pEY + Mn	NP_003206	P42680	longitud completa	-	célula de insecto baculoviral	etiqueta His C-terminal
TXK	TXK	ABLtide	NP_003319,2	P42681	longitud completa	-	Insecto	etiqueta GST N-terminal
FLT3 (D835Y)	FLT3	Abltide	NP_004110	P36888	aa 564-958	D835Y	célula de insecto baculoviral	etiqueta His6 terminal C-

Resultados: Los valores de IC₅₀ para cada una de las dianas de cinasa se resumen como sigue:

	IC ₅₀ del compuesto (M)	
Cinasas	Compuesto 3	Estaurosporina
BLK	2,34E-10	1,22E-09
BMX/ETK	3,45E-10	2,19E-09
BTK	3,99E-10	5,78E-09
FLT3 (D835Y)	1,09E-08	1,63E-11
ITK	5,17E-10	8,96E-09
JAK2	5,01E-07	< 1,00E-9
JAK3	9,11E-11	2,99E-11
TEC	6,69E-10	2,68E-08
TXK	6,98E-10	1,28E-08

Más adelante se proporcionan listas del valor de IC₅₀ y datos brutos para cada enzima elegida como diana individual.

El porcentaje de la actividad es un valor relativo en comparación con la solución tamponadora solamente. El DMSO se lista como una referencia. El valor de IC₅₀ para el Compuesto 3 para BLK era 0,23 nM. Las curvas correspondientes para el Compuesto 3 se muestran en las Figuras 15A y 15B, respectivamente.

5

% de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp. (M)
1,00E-05	-0,41	0,57	2,00E-05
3,33E-06	2,22	2,47	6,67E-06
1,11E-06	4,39	1,46	2,22E-06
3,70E-07	1,49	-1,03	7,41E-07
1,23E-07	-0,50	-2,23	2,47E-07
4,12E-08	-3,83	-1,99	8,23E-08
1,37E-08	-0,37	1,34	2,74E-08

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp. (M)
4,57E-09	1,07	10,32	9,14E-09
1,52E-09	14,53	27,25	3,05E-09
5,08E-10	29,73	53,08	1,02E-09
DMSO	102,02	97,98	DMSO

La IC₅₀ para el Compuesto 3 para BMX/ETK era 0,35 nM. La curva para el Compuesto 3 se muestra en la Figura 16.

% de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,00E-05	1,44	9,22	2,00E-05
3,33E-06	-4,22	-4,43	6,67E-06
1,11E-06	-0,82	-1,61	2,22E-06
3,70E-07	-3,51	-0,71	7,41E-07
1,23E-07	-0,30	1,44	2,47E-07
4,12E-08	1,70	8,90	8,23E-08
1,37E-08	1,03	18,68	2,74E-08
4,57E-09	7,02	24,52	9,14E-09
1,52E-09	9,87	39,02	3,05E-09
5,08E-10	37,60	64,45	1,02E-09
DMSO	98,60	96,41	DMSO

La IC₅₀ para el Compuesto 3 para BTK era 0,40 nM. La curva para el Compuesto 3 se muestra en la Figura 17.

% de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,00E-05	3,65	1,93	2,00E-05
3,33E-06	0,69	-0,14	6,67E-06
1,11E-06	-0,26	0,21	2,22E-06
3,70E-07	3,46	3,51	7,41E-07
1,23E-07	1,71	6,52	2,47E-07
4,12E-08	1,89	10,70	8,23E-08
1,37E-08	4,18	20,50	2,74E-08
4,57E-09	3,32	41,55	9,14E-09
1,52E-09	11,43	60,75	3,05E-09
5,08E-10	40,24	81,36	1,02E-09
DMSO	96,43	98,79	DMSO

- 5 La IC₅₀ para el Compuesto 3 para FLT3 (D835Y) era 10,90 nM. La curva para el Compuesto 3 se muestra en la Figura 18.

% de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,00E-07	11,32	-1,65	1,00E-07
3,33E-08	27,78	0,98	3,33E-08

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,11E-08	49,45	0,31	1,11E-08
3,70E-09	70,12	2,34	3,70E-09
1,23E-09	92,41	-0,82	1,23E-09
4,12E-10	99,20	3,17	4,12E-10
1,37E-10	104,37	2,10	1,37E-10
4,57E-11	94,42	20,65	4,57E-11
1,52E-11	97,21	53,79	1,52E-11
5,08E-12	102,50	85,41	5,08E-12
DMSO	99,21	100,79	DMSO

La IC₅₀ para el Compuesto 3 para ITK era 0,52 nM. La curva para el Compuesto 3 se muestra en la Figura 19.

% de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,00E-05	0,79	0,35	2,00E-05
3,33E-06	0,01	0,60	6,67E-06
1,11E-06	1,27	-0,12	2,22E-06
3,70E-07	1,16	1,90	7,41E-07
1,23E-07	0,90	4,54	2,47E-07
4,12E-08	1,70	9,04	8,23E-08
1,37E-08	1,34	19,24	2,74E-08
4,57E-09	2,39	49,31	9,14E-09
1,52E-09	4,41	76,22	3,05E-09
5,08E-10	52,22	95,37	1,02E-09
DMSO	101,99	97,19	DMSO

La IC₅₀ para el Compuesto 3 para JAK2 era 501 nM. La curva para el Compuesto 3 se muestra en la Figura 20.

% de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,00E-05	-2,83	-5,43	2,00E-05
3,33E-06	9,17	-8,65	6,67E-06
1,11E-06	23,15	-6,44	2,22E-06
3,70E-07	60,18	-6,42	7,41E-07
1,23E-07	94,11	-6,76	2,47E-07
4,12E-08	100,48	-7,25	8,23E-08
1,37E-08	99,88	-3,41	2,74E-08
4,57E-09	98,95	-0,60	9,14E-09
1,52E-09	103,16	5,51	3,05E-09
5,08E-10	98,40	18,77	1,02E-09
DMSO	103,16	100,65	DMSO

- 5 Para examinar la inhibición de JAK3, el Compuesto 3 se evaluó como en los otros ensayos, pero partiendo de una concentración de 100 nM. El factor de dilución era triple como en los otros ensayos, dando como resultado un intervalo

de concentración de prueba de 100 nM a 5,08 pM. La IC₅₀ para el Compuesto 3 para JAK3 era 91,1 pM. La curva para el Compuesto 3 se muestra en la Figura 21.

% de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,00E-07	-0,21	-0,79	1,00E-07
3,33E-08	0,22	-0,88	3,33E-08
1,11E-08	-1,35	-0,51	1,11E-08
3,70E-09	-0,10	0,09	3,70E-09
1,23E-09	1,25	-1,86	1,23E-09
4,12E-10	9,43	0,36	4,12E-10
1,37E-10	35,13	4,48	1,37E-10
4,57E-11	72,27	41,45	4,57E-11
1,52E-11	89,22	70,04	1,52E-11
5,08E-12	92,29	88,93	5,08E-12
DMSO	102,06	102,66	DMSO

La IC₅₀ para el Compuesto 3 para TEC era 0,67 nM. La curva para el Compuesto 3 se muestra en la Figura 22.

5 % de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,00E-05	2,69	1,43	2,00E-05
3,33E-06	7,10	3,40	6,67E-06
1,11E-06	5,72	3,35	2,22E-06
3,70E-07	11,05	8,71	7,41E-07
1,23E-07	14,88	18,31	2,47E-07
4,12E-08	19,39	31,27	8,23E-08
1,37E-08	20,14	47,73	2,74E-08
4,57E-09	22,53	70,74	9,14E-09
1,52E-09	32,07	79,41	3,05E-09
5,08E-10	72,24	93,91	1,02E-09
DMSO	99,73	99,19	DMSO

La IC₅₀ para el Compuesto 3 para TXK era 0,70 nM. La curva para el Compuesto 3 se muestra en la Figura 23.

% de Actividad

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,00E-05	-0,05	-0,60	2,00E-05
3,33E-06	-1,39	-0,74	6,67E-06
1,11E-06	4,24	2,69	2,22E-06
3,70E-07	-2,01	1,66	7,41E-07
1,23E-07	3,26	9,25	2,47E-07
4,12E-08	2,76	17,37	8,23E-08
1,37E-08	0,31	32,52	2,74E-08
4,57E-09	4,11	58,10	9,14E-09

Conc.(M)	Compuesto 3	Estaurosporina	Conc. estaurosp.(M)
1,52E-09	23,68	79,12	3,05E-09
5,08E-10	58,85	95,83	1,02E-09
DMSO	96,09	100,00	DMSO

Datos para otros compuestos

1. Ensayo ELISA (EGFR):

Usando el protocolo descrito en el ejemplo biológico B-2, los siguientes compuestos también se probaron en el ensayo ELISA (EGFR). Los resultados se muestran en la Tabla 21 a continuación.

5

Tabla 21

Ensayo ELISA (EGFR)

Comp./EGFR	IC50 (uM) H1975 T790M/L858R (sin estimulación con EGF)	IC50 (uM) A431 WT (estimulación con EGF)	Selectividad A431/H1975
Comp. 1	0,0063	0,6470	102,70
Comp. 2	0,0010	0,3000	300,00
Comp. 4	0,0670	10,9000	162,69
Comp. 5	0,2430	27,5000	113,17
Comp. 6	0,0398	9,2700	232,91
Comp. 7	12,4100	>20	N/A
Comp. 34	0,0217	2,0170	92,95

2. Otras cinasas – Ensayos enzimáticos

Usando el protocolo descrito en el ejemplo biológico E, también se probaron los siguientes compuestos frente a otras cinasas (BTK, Jak1, Jak2 y Jak3) (Tabla 22 a continuación).

Tabla 22

Comp. \ Cinasas	Ensayos enzimáticos IC ₅₀			
	BTK	JAK3	JAK2	JAK1
Comp. 1	5,79E-10	3,66E-11	5,70E-07	3,22E-06
Comp. 2	3,62E-10	3,65E-11	2,06E-06	1,40E-05
Comp. 3	3,99E-10	9,11E-11	5,01E-07	3,27E-06
Estaurosporina de control	4,97E-09	1,92E-11	1,96E-10	3,65E-10

10 Otras cinasas (BTK y JAK3) – Ensayos basados en células

El protocolo para los ensayos de ClariCELL™ JAK3 y BTK se describe posteriormente:

• Células renales embrionarias humanas HEK293 se transfecaron transitoriamente bien con wt BTK humana, bien con wt JAK3 humana o bien con JAK3 humana sin actividad de cinasa (para los controles negativos de JAK3). Para los controles negativos de BTK, se utilizó transfección de wt BTK más tratamiento con ibrutinib 1 uM.

15 • Las células se distribuyeron en placas de 96 pocillos en aproximadamente 8.000 células/pocillo para BTK o 20.000 células por pocillo para JAK3.

• Se prepararon ocho diluciones en serie triples (o dobles para tofacitinib) para cada compuesto DMSO al 100%.

• A continuación, los compuestos se diluyeron en agua hasta 10x la concentración de ensayo final y DMSO al 6%.

20 • Los compuestos se añadieron a las células en placas de 96 pocillos (dilución de 10 veces en medio de cultivo tisular) para una concentración final de 1x compuesto y DMSO al 0,6%.

• Las células se incubaron con compuesto a 37°C durante 2 horas.

- Las células se sometieron a lisis y el lisado se transfirió a una placa de ELISA que previamente se había revestido con anticuerpo para capturar el sustrato (bien BTK humana o bien JAK3 humana).
 - Las placas se lavaron y a continuación se incubaron con anticuerpo para detectar la fosforilación de tirosina total *.
 - Las placas se lavaron y a continuación se incubaron con anticuerpo secundario marcado con HRP.
- 5 • Se añadió el sustrato de HRP y la absorbancia se leyó a 450 nm.

• *Nótese que debido a que se utilizaba un anticuerpo panantifosfotirosínico, existe una posibilidad de que se puedan medir actividades de tirosina cinasa además de BTK o JAK3.

Los resultados de la prueba para ensayos basados en células de BTK se muestran en la siguiente Tabla 23.

Tabla 23

Comp. \ Cinasas	Ensayos basados en células (CAI) IC ₅₀ (μM)		
	BTK		
Comp. 2	0,012		
	0,059		
Comp. 3	0,026		
	0,036		
Control (Ibrutinib)	0,059		
	0,013		
	0,013		
	0,067		
	0,012		

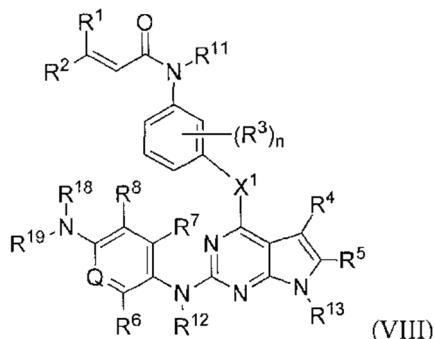
10 Los resultados de prueba para ensayos basados en células de JAK3 se muestran en la siguiente Tabla 24.

Tabla 24

Comp. \ Cinasas	Ensayos basados en células (CAI) IC ₅₀ (μM)		
	JAK3		
Comp. 2	0,20		
	0,36		
Comp. 3	0,23		
	0,28		
Control (Tofacitinib)	0,25		
	0,36		
	2,3		
	2,3		
	1,2		
	3,7		

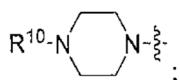
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (VIII):



en la que

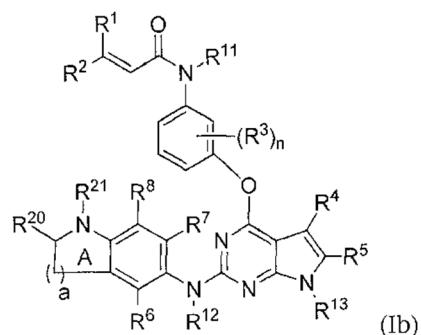
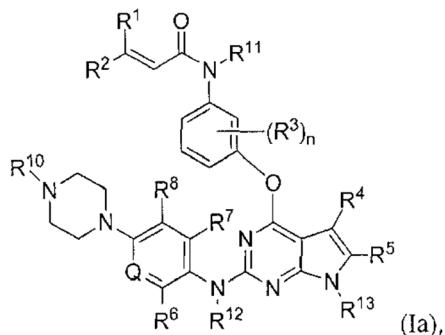
- 5 X^1 es O, NH, S, CH_2 o CF_2 ;
- R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
- R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;
- n es un número de cero a 4;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$;
- 10 en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y
cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;
- R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- 15 R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- Q es CR⁹ o N;
donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- 20 R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, SO₂-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇ y arilo C₆₋₂₀,
en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo; y
 $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ es
- 25 (a) $\text{R}^{10}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$ o $\text{R}^{15}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_m-\text{NH}-\text{CH}_2-$;
en donde R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R¹⁵ es metilo no sustituido o es alquilo C₂₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxi, metoxi o halo; y
m es 1 o 2;
- o es (b) donde R¹⁹ y R⁹ tomados juntos forman un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ que no está sustituido o está sustituido con amino, hidroxilo o halo; y R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o está ausente para satisfacer la valencia del anillo heteroarílico;



con la condición de que ni R^6 ni R^7 sea metoxi cuando $-NR^{18}R^{19}$ sea

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib):



5

en las que

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R^3 se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

10 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³.

en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

cada uno de R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R^{22} y R^{23} pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R^5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

15 R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitró;

R^7 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR⁹ o N;

20 donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R^{10} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

a es uno o dos;

el Anillo A es un anillo aromático;

R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con amino, hidroxilo o halo;

en donde R²¹ puede estar ausente según sea necesario para satisfacer la valencia;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

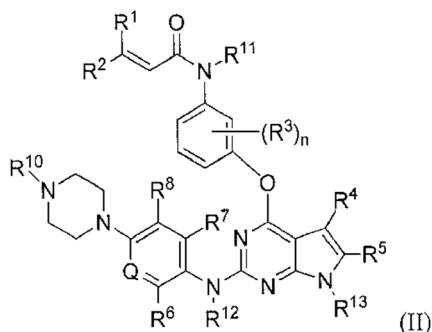
R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

5 R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, SO₂-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₇ y arilo C₆₋₂₀,

en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II):



10 en la que

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y nitro;

n es un número de cero a 4;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -NR²²R²³,

15 en donde el alquilo o cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo o amino; y

cada uno de R²² y R²³ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o R²² y R²³ pueden estar ligados para formar un anillo de 3 a 10 miembros;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

20 R⁷ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

Q es CR⁹ o N;

donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;

25 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

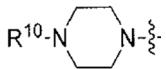
R¹³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₂₀, en donde cada alquilo o arilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que X¹ es O o NH.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ y R² son cada uno hidrógeno.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es cero.



7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que $-NR^{18}R^{19}$ es

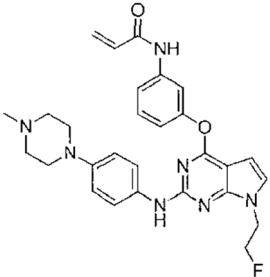
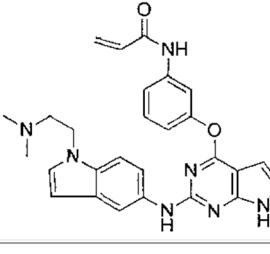
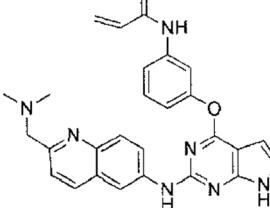
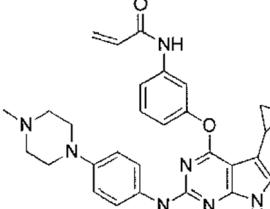
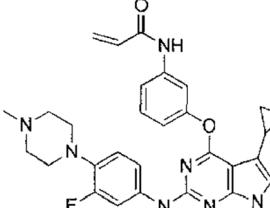
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^{10} es metilo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Q es CR^9 .

5 10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que R^9 es hidrógeno o fluoro.

11. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

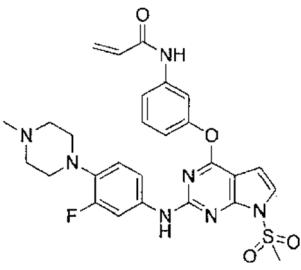
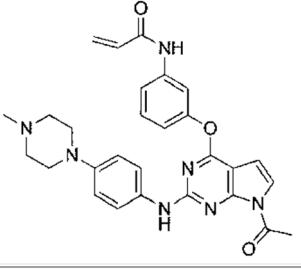
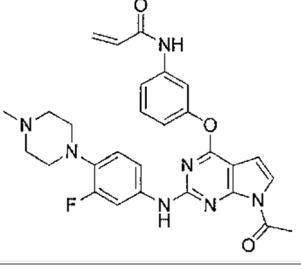
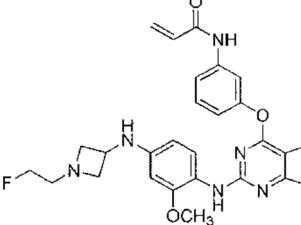
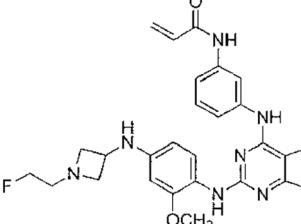
	<p>N-(3-((2-((6-(4-methylpiperacine-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((7-(hydroxymethyl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((7-(hydroxymethyl)-2-((6-(4-methylpiperacine-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>

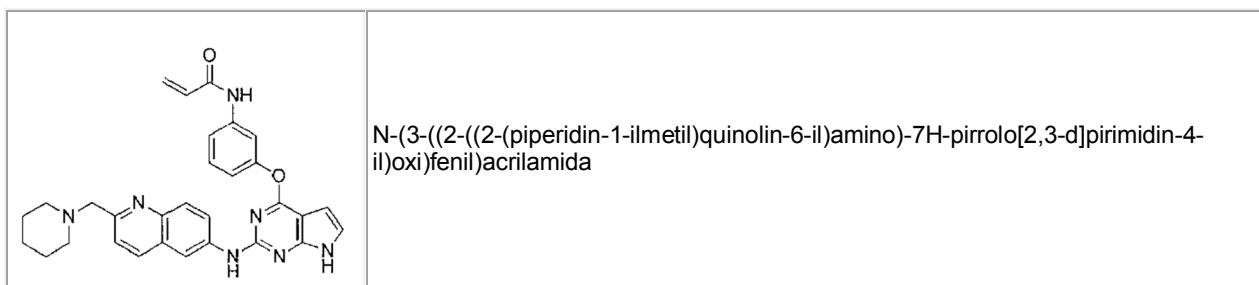
	<p>N-(3-((7-(2-fluoroethyl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((2-((1-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((2-((dimethylamino)methyl)quinolin-6-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((5-cyclopropyl-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((5-cyclopropyl-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)acrylamide</p>

<p>The chemical structure is identical to the one in the first row, except for the presence of a fluorine atom at the 3-position of the phenyl ring attached to the pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl group.</p>	<p>N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-5-(pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida</p>
<p>The chemical structure is identical to the one in the first row, except for the presence of a hydroxymethyl group (CH2OH) at the 5-position of the phenyl ring attached to the pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl group.</p>	<p>N-(3-((5-(2-hydroxyethyl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida</p>
<p>The chemical structure is identical to the one in the first row, except for the presence of a hydroxymethyl group (CH2OH) at the 2-position of the phenyl ring attached to the pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl group.</p>	<p>N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-5-(2-hydroxyethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida</p>
<p>The chemical structure is identical to the first row, except for the presence of a dimethylaminomethyl group (CH2NMe2) at the 5-position of the phenyl ring attached to the pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl group.</p>	<p>N-(3-((5-(dimethylamino)methyl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida</p>
<p>The chemical structure is identical to the first row, except for the presence of a dimethylaminomethyl group (CH2NMe2) at the 5-position of the phenyl ring attached to the pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl group, and the absence of the fluorine atom at the 3-position of the phenyl ring attached to the pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl group.</p>	<p>N-(3-((5-(dimethylamino)methyl)-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamida</p>

<p>The chemical structure is similar to the first one, but the 4-methylpiperacine-1-yl group is replaced by a 4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl group, which includes an additional phenyl ring.</p>	<p>N-(3-((5-(dimethylamino)-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
<p>The chemical structure features a 7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidine core with a 4-methylpiperacine-1-yl group. The 2-position of the pyrimidine ring is substituted with a 2-(dimethylamino)ethyl chain, which is further substituted with an acrylamide group.</p>	<p>N-(3-((5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
<p>This structure is identical to the third one, except the 4-methylpiperacine-1-yl group is replaced by a 4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl group.</p>	<p>N-(3-((5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
<p>The chemical structure includes an acridin-1-yl group instead of the 4-methylpiperacine-1-yl group seen in the previous structures.</p>	<p>N-(3-((5-(acridin-1-yl)-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
<p>This structure is identical to the fifth one, except the 4-methylpiperacine-1-yl group is replaced by a 4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl group.</p>	<p>N-(3-((5-(acridin-1-yl)-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>

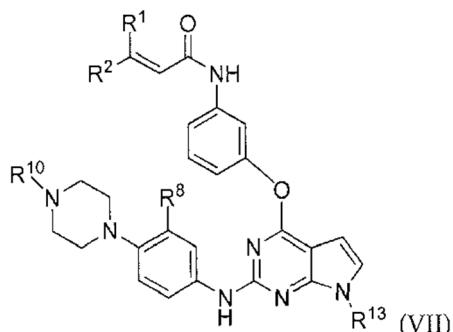
<p>The chemical structure is identical to the one in the first row, except for the absence of the 4-fluorophenyl group at position 3 of the core, replaced by a 4-(4-methylpiperazine-1-yl)phenyl group.</p>	<p>N-(3-((5-(acetidin-1-il)-2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida</p>
<p>The chemical structure is identical to the one in the first row, except for the absence of the 4-fluorophenyl group at position 3 of the core, replaced by a 4-(4-methylpiperazine-1-yl)phenyl group. Additionally, the piperidine ring at position 5 is substituted with a methyl group.</p>	<p>N-(3-((2-((4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)amino)-5-(piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida</p>
<p>The chemical structure is identical to the one in the third row, except for the absence of the 4-fluorophenyl group at position 3 of the core, replaced by a 4-(4-methylpiperazine-1-yl)phenyl group. Additionally, the piperidine ring at position 5 is substituted with a methyl group.</p>	<p>N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)amino)-5-(piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida</p>
<p>The chemical structure is identical to the one in the first row, except for the absence of the 4-fluorophenyl group at position 3 of the core, replaced by a 4-(4-methylpiperazine-1-yl)phenyl group. Additionally, the piperidine ring at position 5 is substituted with a cyclopropylmethyl group.</p>	<p>N-(3-((7-ciclopropil-2-((4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida</p>
<p>The chemical structure is identical to the one in the fourth row, except for the absence of the 4-fluorophenyl group at position 3 of the core, replaced by a 4-(4-methylpiperazine-1-yl)phenyl group. Additionally, the piperidine ring at position 5 is substituted with a cyclopropylmethyl group.</p>	<p>N-(3-((7-ciclopropil-2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida</p>

	<p>N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7-(methylsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((7-acetyl-2-((4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
	<p>N-(3-((7-acetyl-2-((3-fluoro-4-(4-methylpiperacine-1-yl)phenyl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
	<p>N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-yl)amino)-2-methoxyphenylamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide</p>
	<p>N-(3-(2-(4-(1-(2-fluoroethyl)acetidin-3-yl)amino)-2-methoxyphenylamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamide; y</p>



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (VII):



en la que

- 5 R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
- R⁸ se selecciona de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano y nitro;
- R¹⁰ es alquilo C₁₋₆; y
- R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica según la reivindicación 13, para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo, cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad relacionada inmunológicamente.
- 15 15. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 14, en donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en sarcoma, cáncer epidermoide, fibrosarcoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma gástrico, cáncer de piel, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer ovárico, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, cánceres de cabeza y cuello y cáncer pancreático.
- 20 16. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 17. El compuesto según la reivindicación 16, en donde el compuesto es sal de hidrocloruro o sal de maleato de N-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida.
- 25 18. Una combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente profiláctico o terapéutico para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo, un cáncer, un tumor, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, ojo seco o una enfermedad relacionada inmunológicamente en un sujeto.

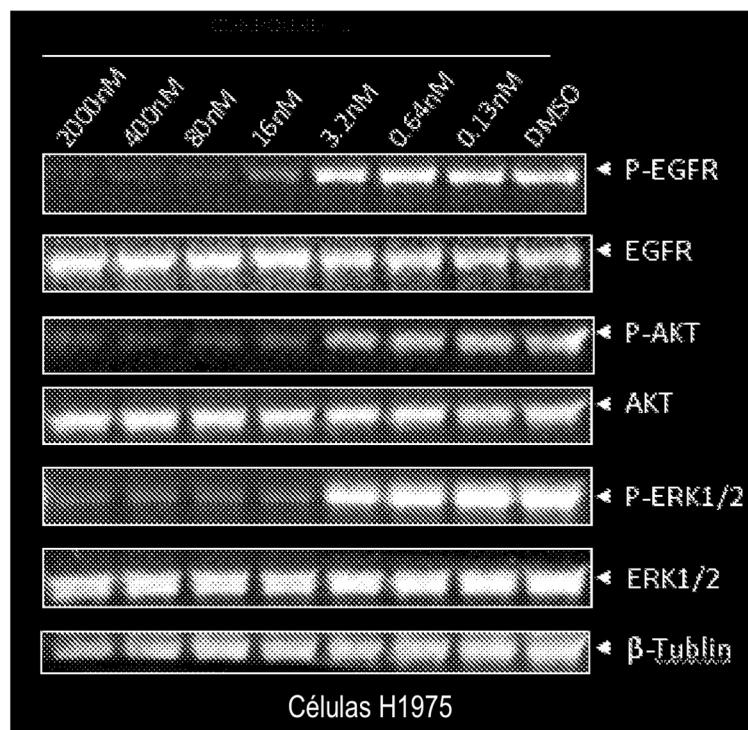


Figura 1

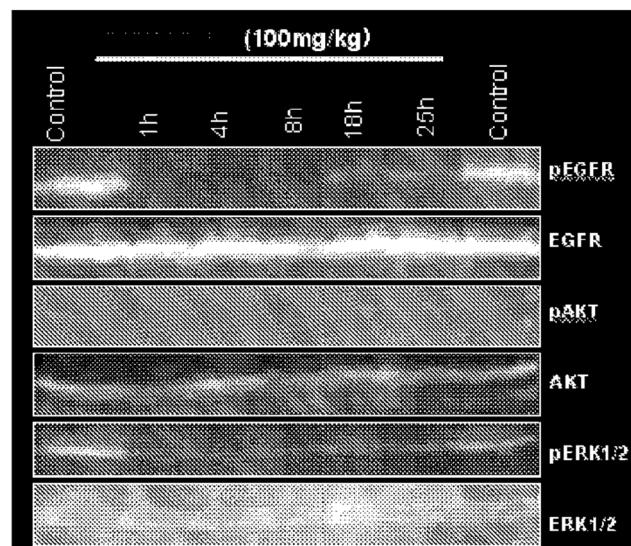


Figura 2

ES 2 618 007 T3

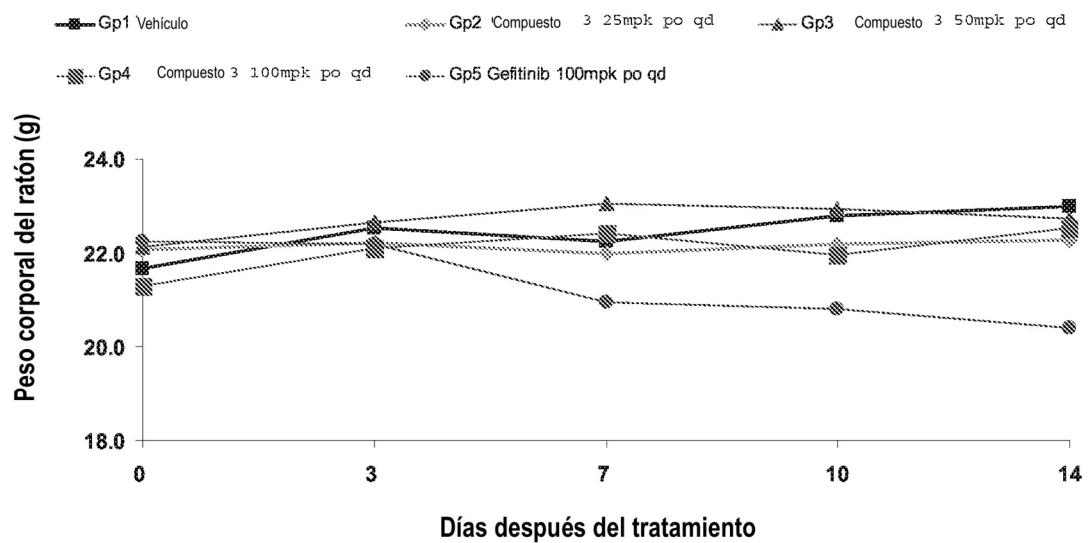


Figura 3

ES 2 618 007 T3

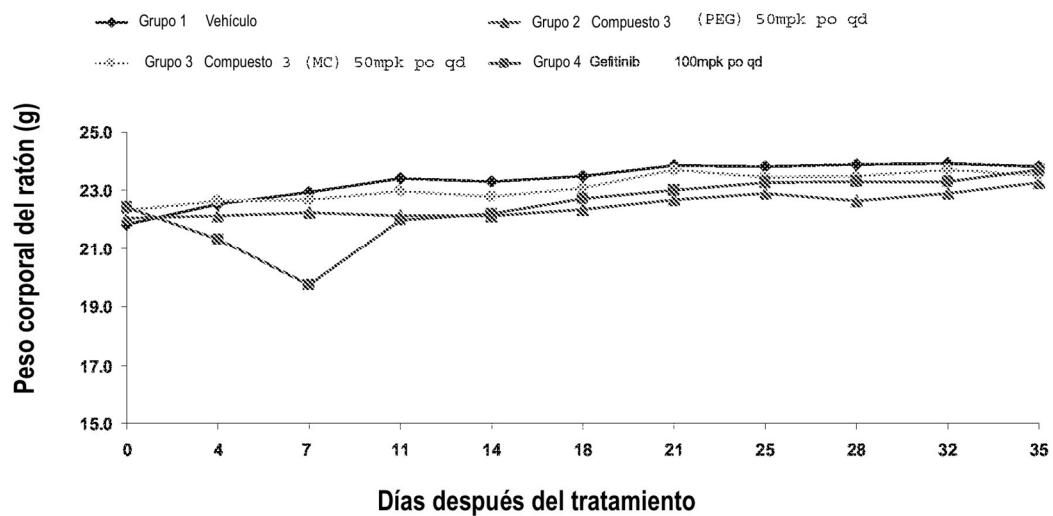


Figura 4

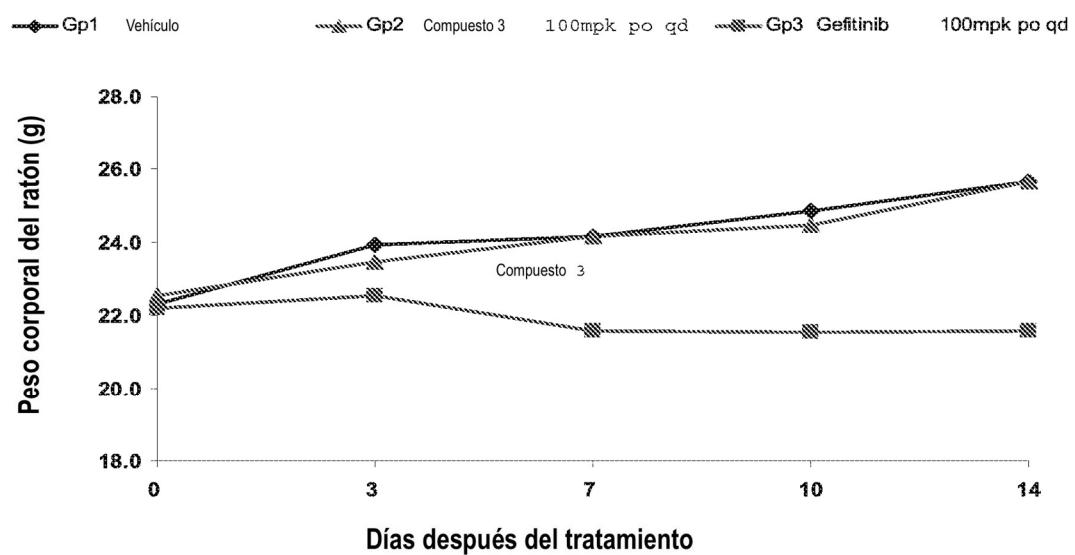


Figura 5

ES 2 618 007 T3

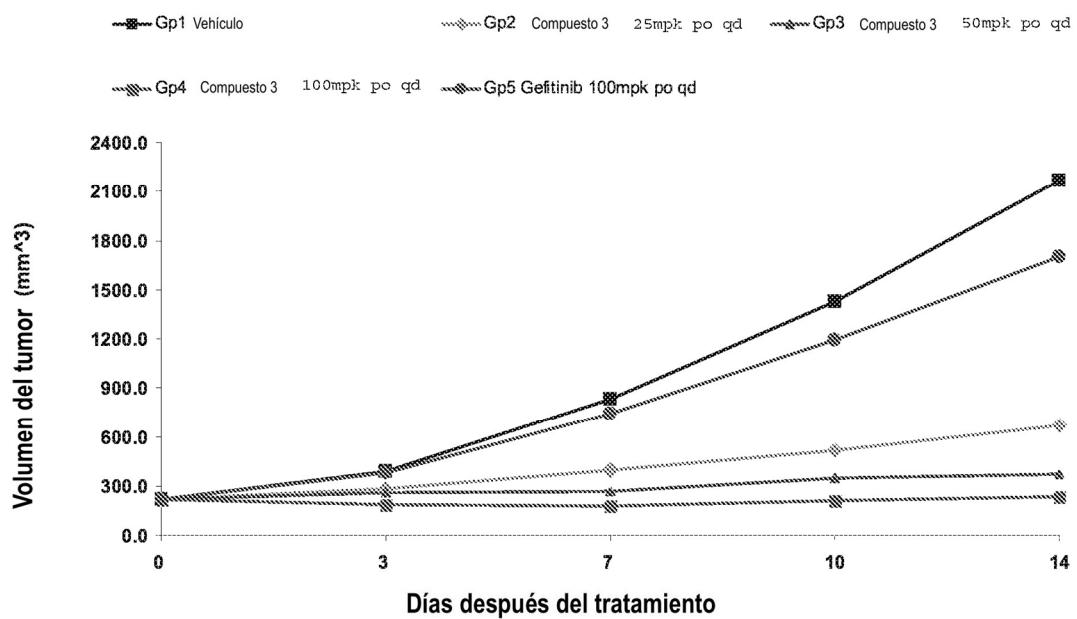


Figura 6

ES 2 618 007 T3

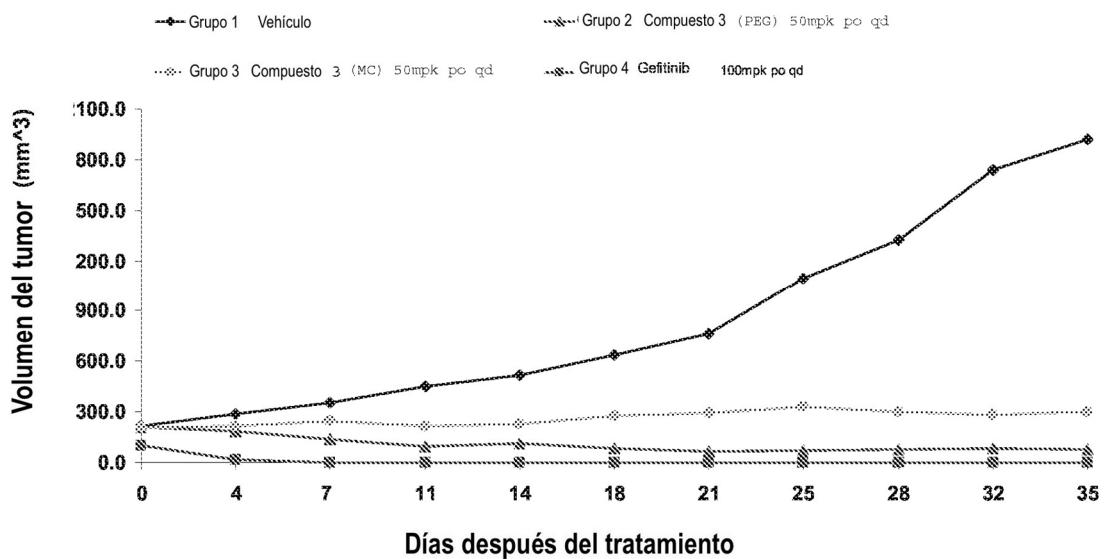


Figura 7

ES 2 618 007 T3

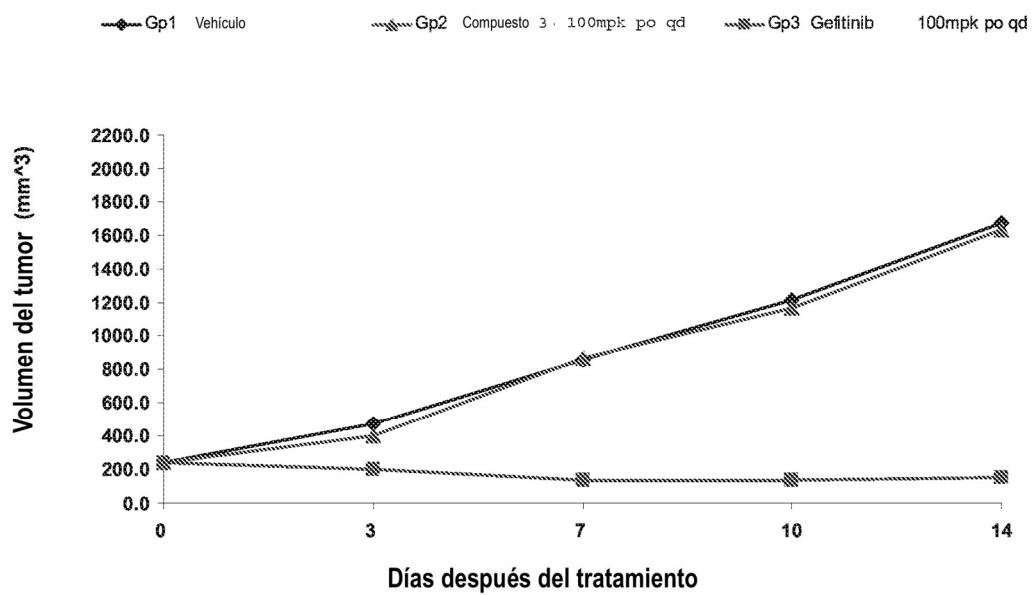


Figura 8

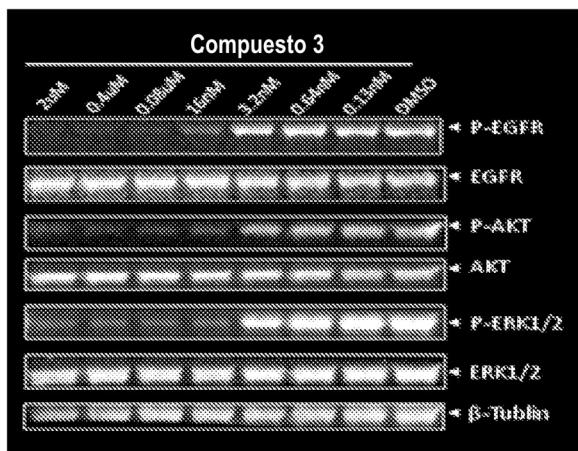


Figura 9A

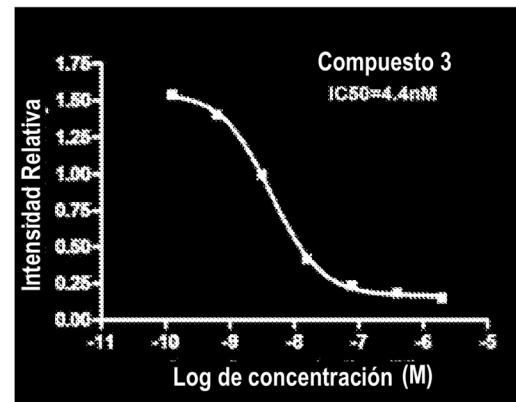


Figura 9B

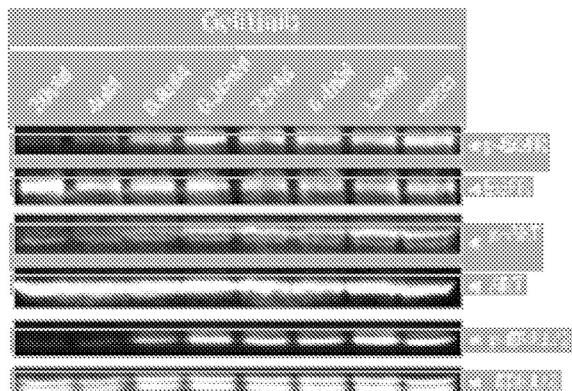


Figura 9C

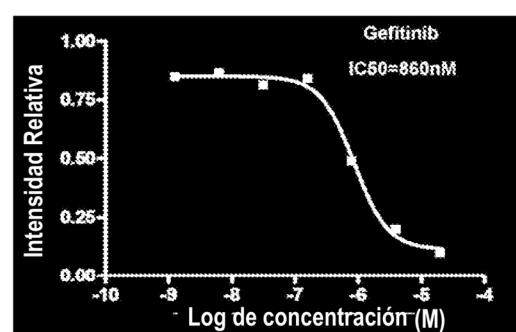


Figura 9D

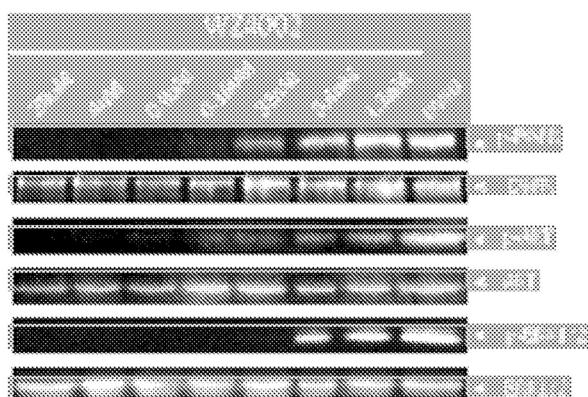


Figura 9E

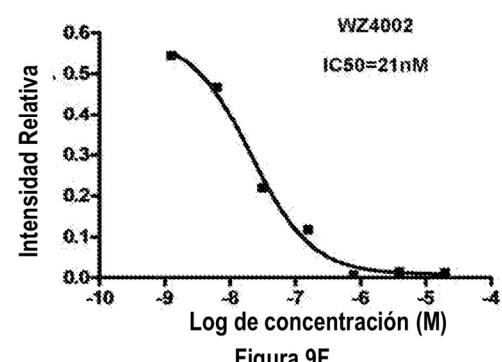


Figura 9F

Figura 9

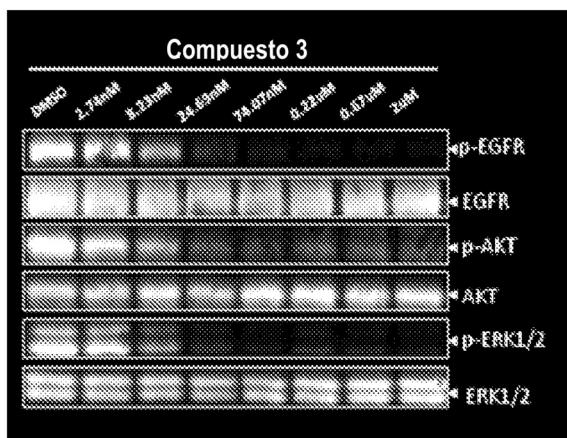


Figura 10A

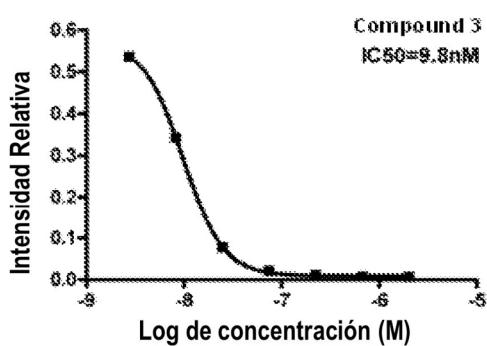


Figura 10B

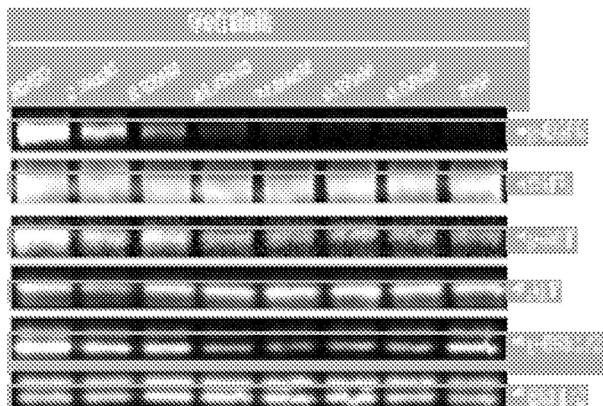


Figura 10C

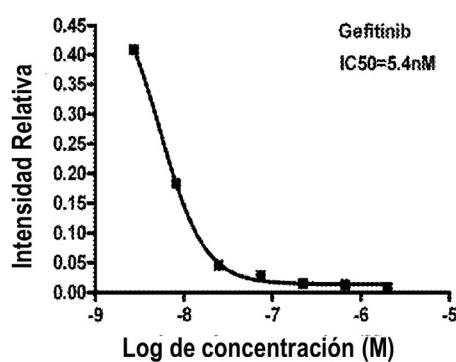


Figura 10D

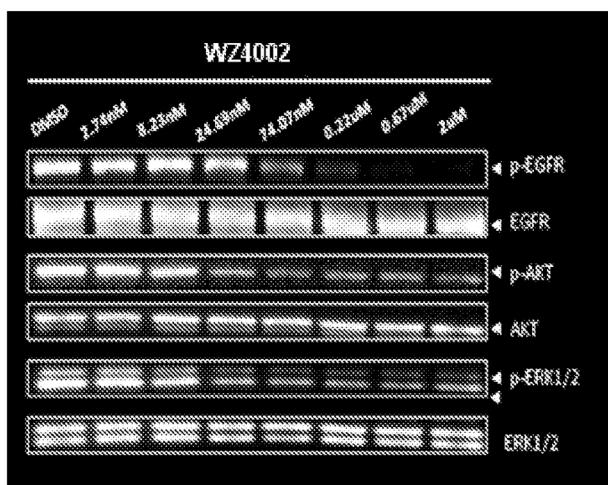


Figura 10E

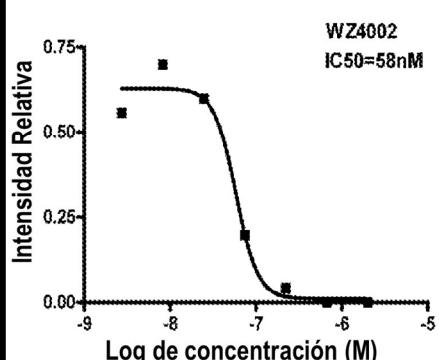


Figura 10F

Figura 10

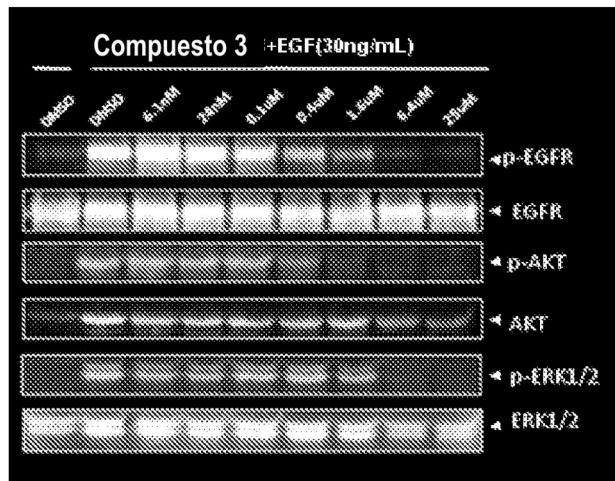


Figura 11A

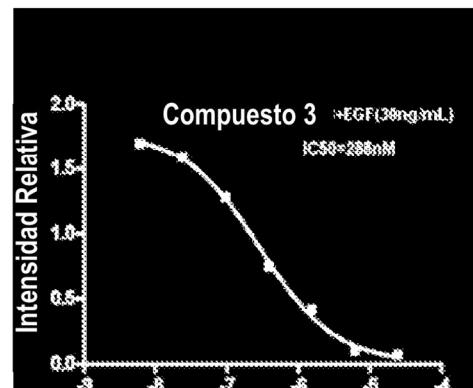


Figura 11B

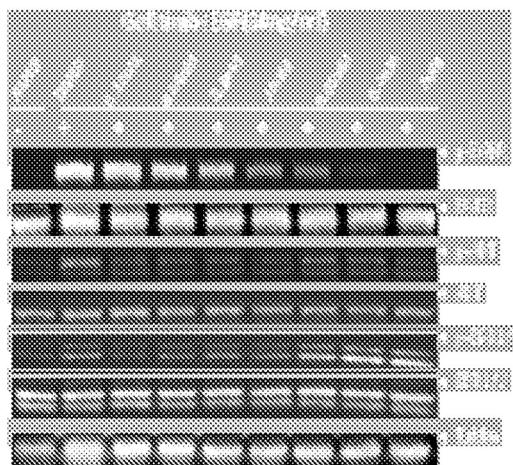


Figura 11C

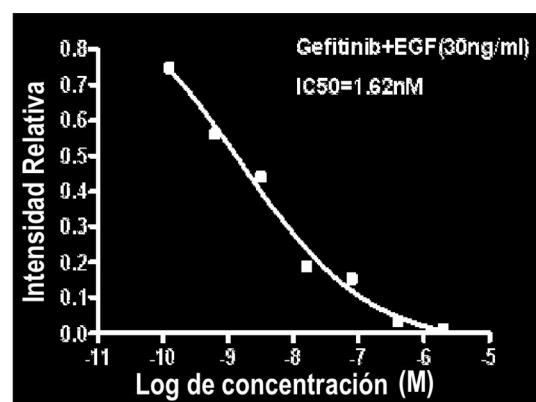


Figura 11D

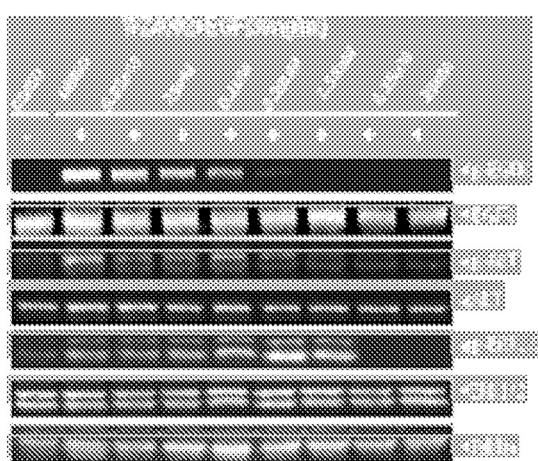


Figura 11E

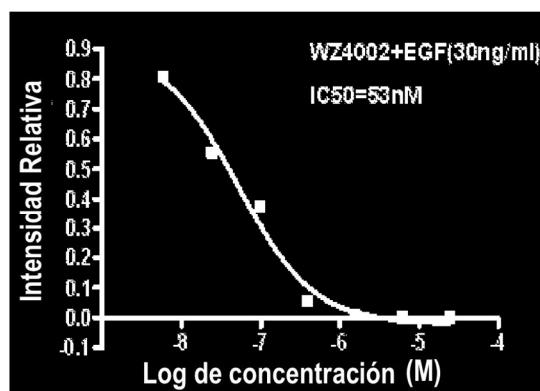


Figura 11F

Figura 11

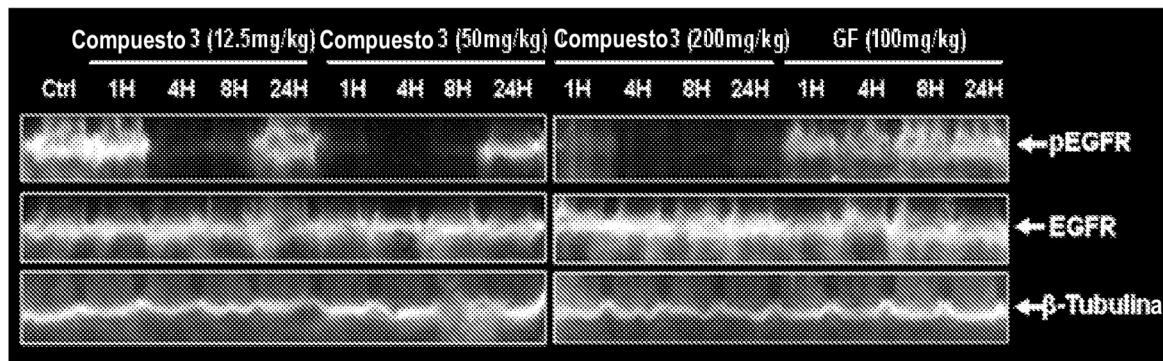


Figura 12

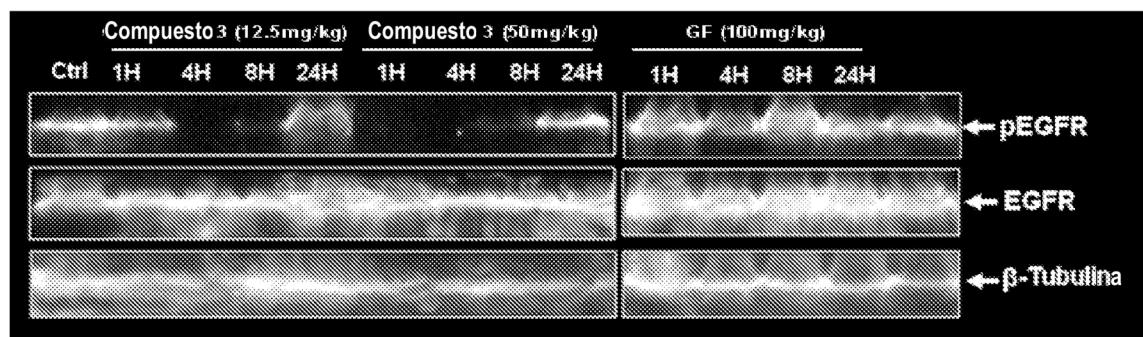


Figura 13

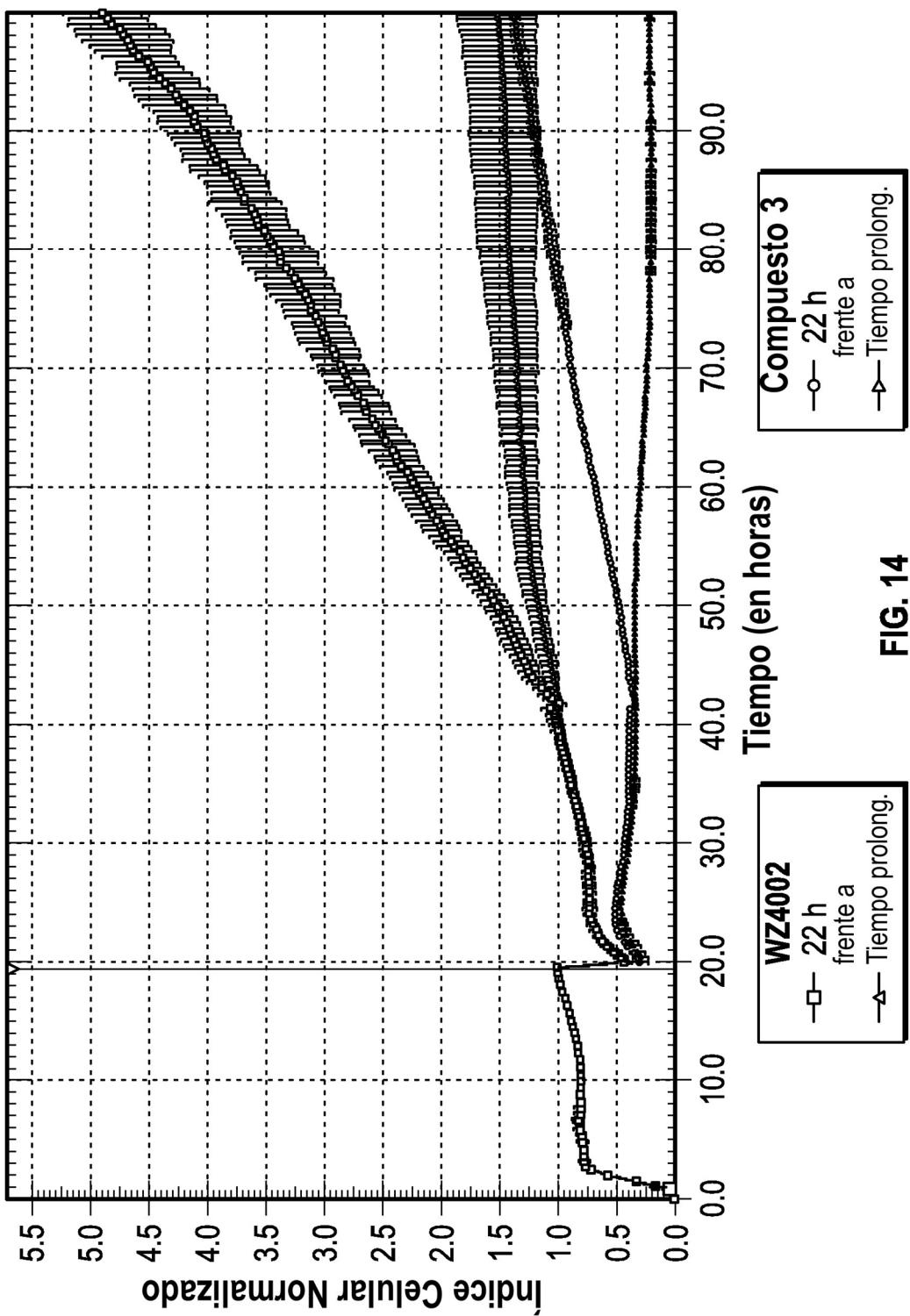


FIG. 14

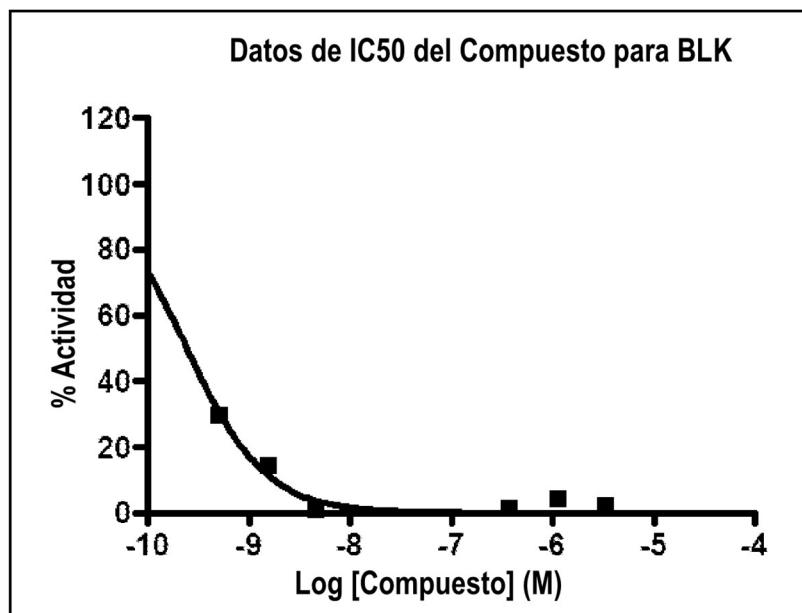


Figura 15A

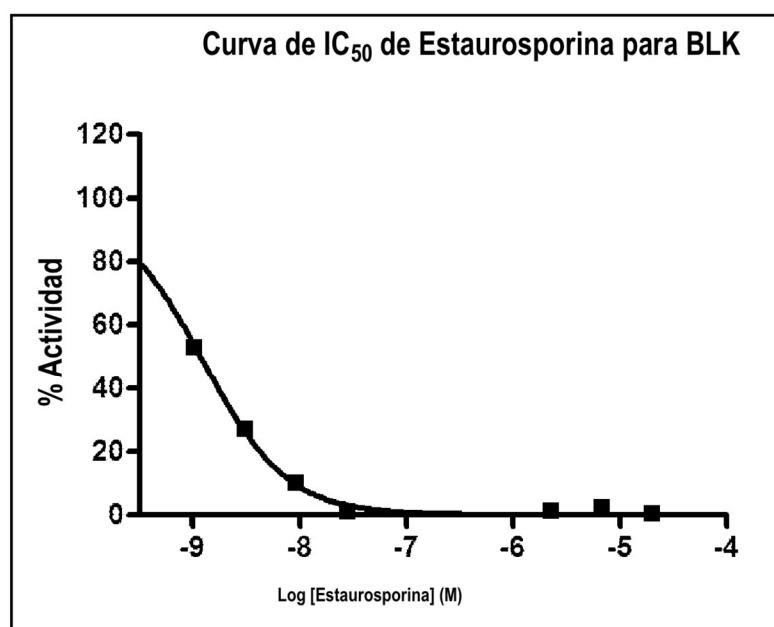


Figura 15B

Figura 15

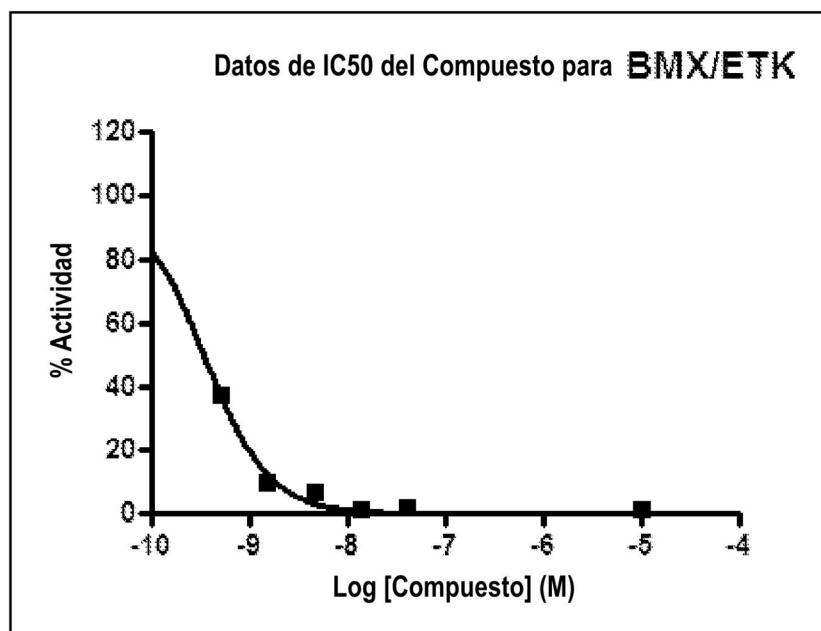


Figura 16

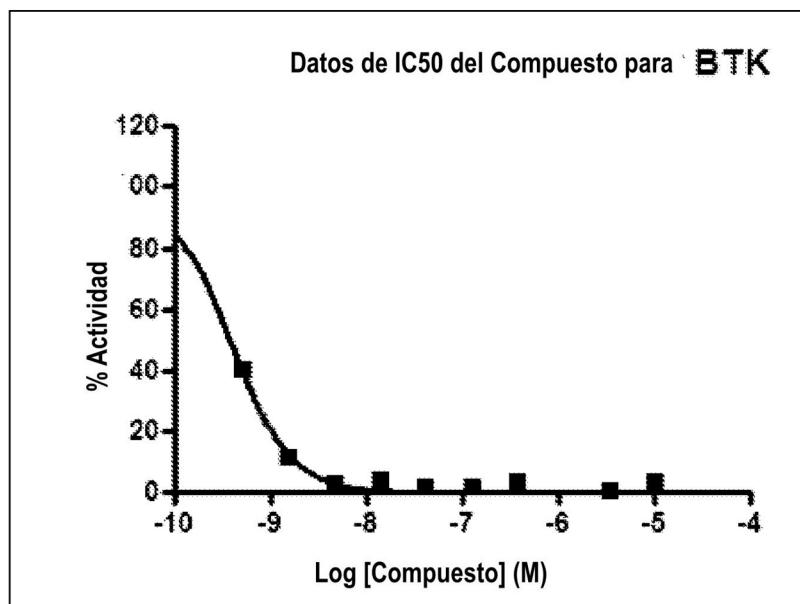


Figura 17

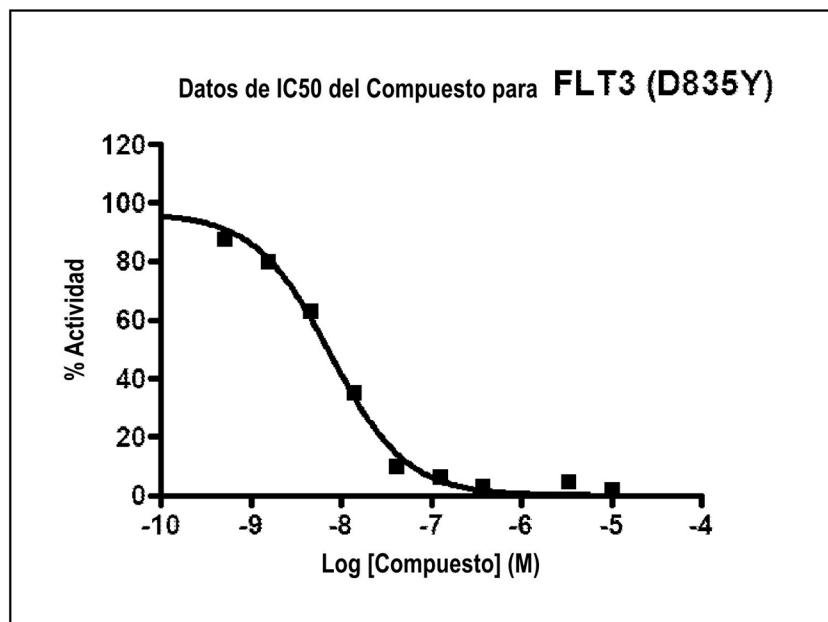


Figura 18

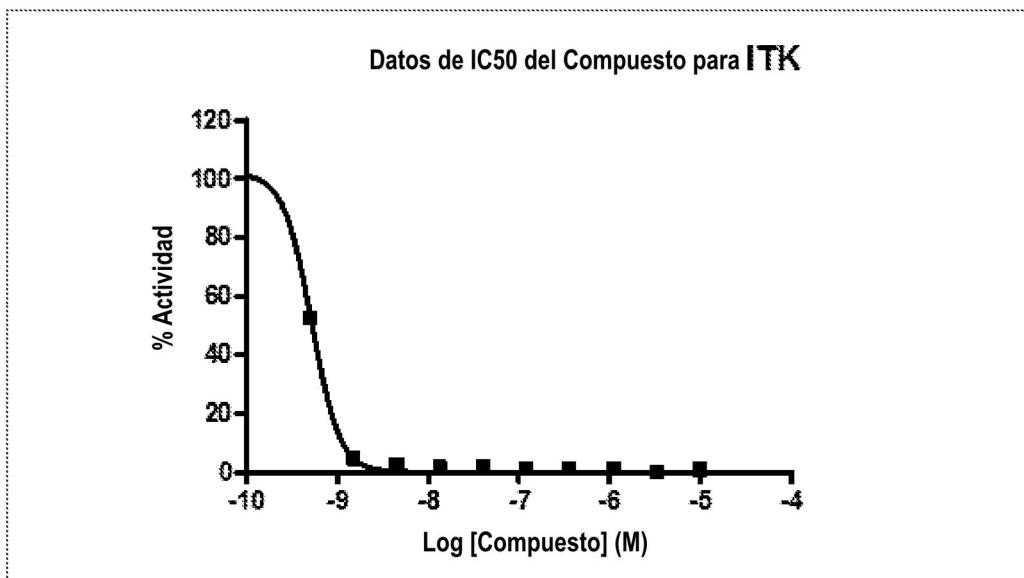


Figura 19

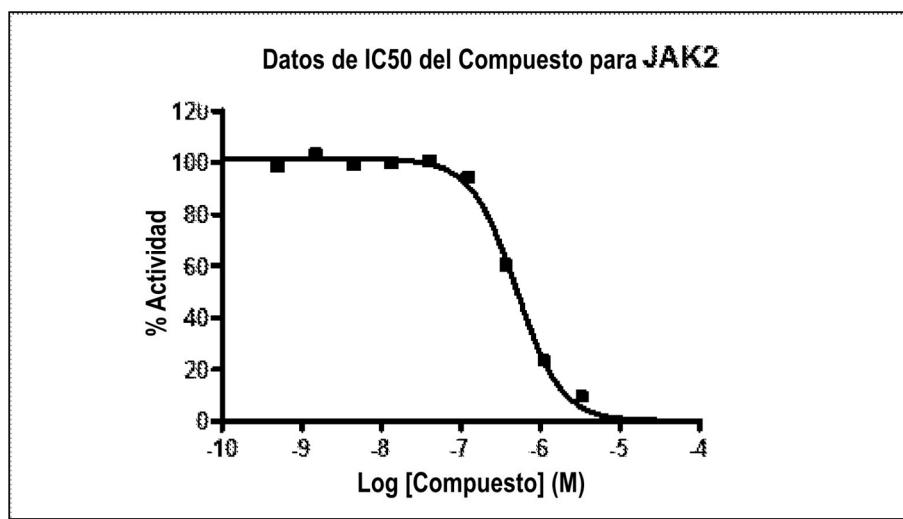


Figura 20

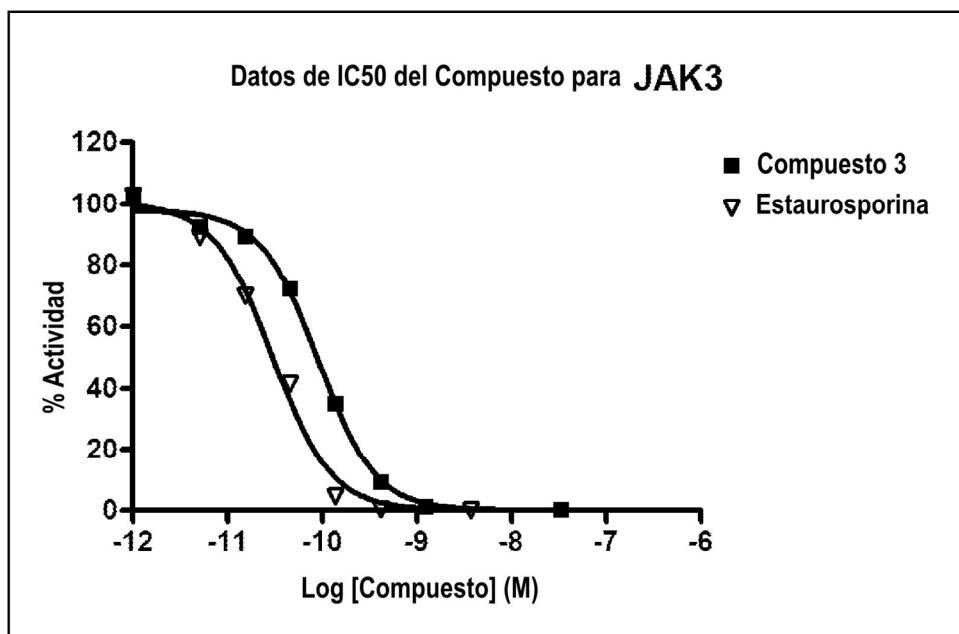


Figura 21

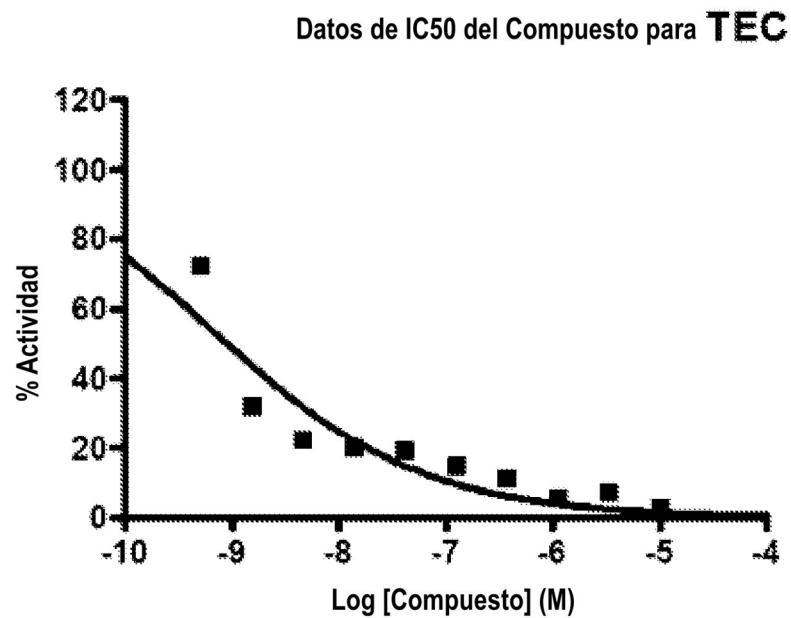


Figura 22

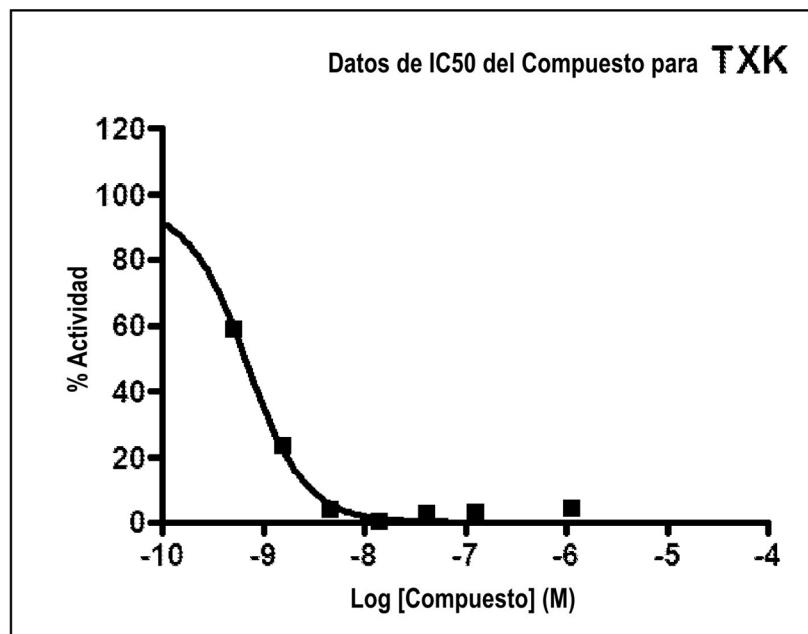


Figura 23