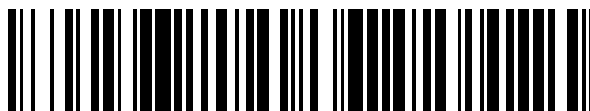


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 725**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2010 PCT/US2010/001341**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO10129053**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2010 E 10772385 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2440559**

54 Título: **Inhibidores de EGFR y procedimiento de tratamiento de trastornos**

30 Prioridad:

05.05.2009 US 215419 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2018

73 Titular/es:

**DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.
(100.0%)
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215, US**

72 Inventor/es:

**ZHOU, WENJUN;
GRAY, NATHANAEL, S.;
JANNE, PASI y
ECK, MICHAEL, J.**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 659 725 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

Inhibidores de EGFR y procedimiento de tratamiento de trastornos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040, y a su uso en el tratamiento de una enfermedad, en particular en el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

10 El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, Erb-B1) pertenece a una familia de proteínas, implicadas en la proliferación de células normales y malignas (Arteaga, C. L., J. Clin Oncol 19, 2001, 32-40). La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está presente en al menos el 70% de los cánceres humanos (Seymour, L. K., Curr Drug Targets 2, 2001, 117-133) como carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cánceres de mama, gliomas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de próstata (Raymond et al., Drugs 60 Suppl 1, 2000, discussion 41-2; Salomon et al., Crit Rev Oncol Hematol 19, 1995, 183-232; Voldborg et al., Ann Oncol 8, 1997, 1197-1206). El EGFR-TK es por lo tanto ampliamente reconocido como un objetivo atractivo para el diseño y desarrollo de compuestos que pueden unir e inhibir específicamente la actividad de tirosina quinasa y su ruta de transducción de señal en células cancerosas, y de este modo pueden servir como agentes de diagnóstico o terapéuticos. Por ejemplo, el inhibidor reversible de la tirosina quinasa del EGFR (EGFR-TK), TARCEVA^{RTM}, está aprobado por la FDA para el tratamiento del NSCLC y el cáncer de páncreas avanzado. Otras moléculas dirigidas anti-EGFR también han sido aprobadas, incluyendo LAPATINIB^{RTM} e IRESSA^{RTM}.

20 La eficacia de erlotinib y gefitinib es limitada cuando se administra a todos los pacientes con cáncer de pulmón. Cuando erlotinib o gefitinib se usan en el tratamiento de todos los pacientes con cáncer de pulmón (no seleccionados por la presencia/ausencia de EGFR activado (mutante)), la probabilidad de reducción del tumor (tasa de respuesta) es del 8-10% y la mediana del tiempo hasta la progresión tumoral es aproximadamente de 2 meses {Shepherd et al NEJM 2004, Thatcher et al. Lancet 2005}. En 2004 se descubrió que los cánceres de pulmón con mutaciones somáticas en EGFR se asociaron con respuestas clínicas dramáticas después del tratamiento con gefitinib y erlotinib {Paez et al. Science 2004; Lynch et al. NEJM 2004; Pao et al PNAS 2004}. Las mutaciones somáticas identificadas hasta la fecha incluyen mutaciones puntuales en las que un único residuo de aminoácido está alterado en la proteína expresada (por ejemplo, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q), así como pequeñas delecciones en el marco en Exón 19 o inserciones en Exon20. Las mutaciones somáticas en EGFR se encuentran en 10-15% de pacientes caucásicos y en 30-40% de pacientes con NSCLC asiáticos. Las mutaciones de EGFR están presentes con mayor frecuencia en los no fumadores, las mujeres, los que tienen adenocarcinoma y en los pacientes de etnia del este de Asia {Shigematsu et al JNCI 2005}. Estos son los mismos grupos de pacientes previamente identificados clínicamente como los más susceptibles de beneficiarse con gefitinib o erlotinib {Fukuoka et al. JCO 2003; Kris et al JAMA 2003 y Shepherd et al NEJM 2004}. Se han publicado hasta la fecha seis ensayos clínicos prospectivos que tratan pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia con mutaciones de EGFR con gefitinib o erlotinib {Inoue et al JCO 2006, Tamura et al Br. J Cancer 2008; Asahina et al., Br. J. Cancer 2006; Sequist et al., JCO 2008}. Acumulativamente, estos estudios identificaron prospectivamente y trataron a más de 200 pacientes con mutaciones de EGFR. En conjunto, muestran tasas de respuesta radiográfica que oscilan entre el 60-82% y la mediana del tiempo hasta la progresión de 9.4 a 13.3 meses en los pacientes tratados con gefitinib y erlotinib. Estos resultados son de 3 a 4 veces mayores que las observados con la quimioterapia basada en platino (20-30% y 3-4 meses, respectivamente) para NSCLC avanzado {Schiller, et al JCO 2002}. En un ensayo clínico fase III recientemente completado, los pacientes con NSCLC sin quimioterapia mutante EGFR tuvieron una tasa significativamente mayor de supervivencia libre de progresión (PFS) (razón de riesgo = 0.48 (CI 95%; 0.36-0.64); p <0.0001) y de respuesta tumoral (71.3 vs. 47.2%; p = 0.0001) cuando se trató con gefitinib en comparación con la quimioterapia convencional {Mok et al. ESMO meeting 2008}. Por el contrario, los pacientes con NSCLC que eran de tipo salvaje EGFR tuvieron un peor resultado cuando recibieron gefitinib en comparación con la quimioterapia como su tratamiento inicial para NSCLC avanzado {Mok et al ESMO meeting 2008}. De este modo, las mutaciones de EGFR proporcionan un procedimiento de selección importante para pacientes con NSCLC para una terapia (TKI de EGFR) que es más efectiva que la terapia sistémica convencional. Las mutaciones de EGFR se están evaluando rutinariamente en pacientes con NSCLC en muchos centros clínicos.

50 A pesar de los beneficios clínicos iniciales de gefitinib/erlotinib en pacientes con NSCLC que albergan mutaciones de EGFR, la mayoría, si no todos, los pacientes finalmente desarrollan cáncer progresivo mientras reciben terapia con estos agentes. Los estudios iniciales de especímenes recidivantes identificaron una mutación secundaria del EGFR, T790M, que hace que gefitinib y erlotinib sean inhibidores ineficaces de la actividad de quinasa de EGFR {Kobayashi et al NEJM 2005 y Pao et al PLOS Medicien 2005}. Estudios posteriores han demostrado que la mutación del EGFR, T790M se encuentra en aproximadamente el 50% de los tumores (24/48) de pacientes que han desarrollado resistencia adquirida a gefitinib o erlotinib {Kosaka et al CCR 2006; Balak et al CCR 2006 y Engelman et al Science 2007}. Esta alteración genética secundaria ocurre en el residuo "guardián" y en una posición análoga a otros alelos de resistencia secundaria en enfermedades tratadas con inhibidores de quinasas (por ejemplo, T315I en ABL en CML resistente a imatinib).

La identificación inicial de EGFR, T790M también determinó que un inhibidor irreversible de EGFR, CL-387,785, podría inhibir todavía EGFR incluso cuando poseyera la mutación T790M. Estudios posteriores demostraron que otros inhibidores de EGFR irreversibles, EKB-569 y HKI-272, también podrían inhibir la fosforilación de EGFR T790M y el crecimiento de líneas celulares de NSCLC mutantes de EGFR que albergan la mutación T790M {Kwak et al PNAS 2005; Kobayashi et al NEJM 2005}. Estos inhibidores irreversibles de EGFR son estructuralmente similares a los inhibidores reversibles gefitinib y erlotinib, pero difieren en que contienen un aceptor de Michael que les permite unirse covalentemente a EGFR en Cys 797. La mutación T790M no excluye la unión de inhibidores irreversibles; en cambio, confiere resistencia a inhibidores reversibles en parte al aumentar la afinidad de la enzima por ATP, al menos en el EGFR mutante L858R/T790M {Yun et al., PNAS 2008}. Los inhibidores irreversibles superan este mecanismo de resistencia porque una vez que están unidos covalentemente, ya no compiten con el ATP. Estas observaciones han llevado al desarrollo clínico de inhibidores de EGFR irreversibles para pacientes que desarrollan resistencia adquirida a gefitinib o erlotinib. Tres de estos agentes (HKI-272, BIBW2992 y PF00299804) se encuentran actualmente en desarrollo clínico. Sin embargo, los estudios preclínicos hasta la fecha sugerirían que estos agentes no son óptimos para inhibir las variantes de EGFR que portan la mutación T790M.

Estudios recientes en un modelo de ratón de cáncer de pulmón mediado por EGFR L858R/T790M demuestran que un subconjunto de cánceres en estos ratones (tumores bronquiales) era insensible a HKI-272 solo {Li et al Cancer Cell 2007}. De este modo, incluso en este modelo solamente dirigido por EGFR, HKI-272 solo no puede causar regresión tumoral. Esto contrasta agudamente con los efectos dramáticos de erlotinib solo en modelos de cáncer de pulmón de ratón que solo contienen mutaciones activadoras de EGFR {Ji et al Cancer Cell 2006} y sugiere que HKI-272 también puede ser ineficaz en algunos pacientes con NSCLC con EGFR T790M. Se han informado hallazgos similares para BIBW 2992 (Li y col., Oncogene 2008). Adicionalmente, la IC₅₀ de HKI-272 requerida para inhibir el crecimiento de células Ba/F3 que albergan EGFR T790M junto con diferentes mutaciones de delección del exón 19 oscila entre 200-800 nM mientras que la C_{max} media en el ensayo de Fase I fue solo de aproximadamente 200 nM {Yuza et al Cancer Biol Ther 2007; Wong et al CCR 2009 in press}. De este modo, sigue existiendo la necesidad de desarrollar agentes dirigidos a EGFR más eficaces capaces de inhibir EGFR T790M.

Una limitación principal de todos los inhibidores de EGFR actuales es el desarrollo de toxicidad en tejidos normales. Dado que la afinidad por ATP de EGFR T790M es similar a WT EGFR, la concentración de un inhibidor irreversible de EGFR requerida para inhibir EGFR T790M también inhibirá eficazmente WT EGFR. Las toxicidades específicas de clase de los actuales inhibidores de la quinasa del EGFR, la erupción cutánea y la diarrea, son el resultado de la inhibición de WT EGFR en tejidos no cancerosos. Esta toxicidad, como resultado de la inhibición de WT EGFR, impide el aumento de la dosis de los agentes actuales a niveles plasmáticos que inhibirían eficazmente el EGFR T790M. Un avance importante sería la identificación de un inhibidor de EGFR específico de mutante que fuera menos eficaz contra EGFR de tipo salvaje. Dicho agente probablemente sea clínicamente más eficaz y también potencialmente más tolerable como agente terapéutico en pacientes con cáncer.

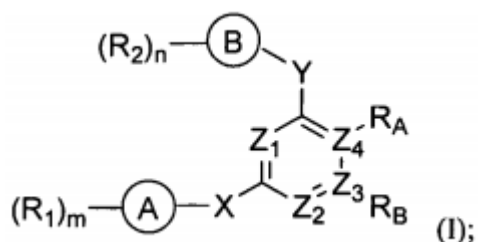
Resumen de la invención

La presente invención proporciona los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040, o usos médicos de los mismos, en los que el compuesto exhibe una mayor inhibición de un mutante de EGFR resistente a los fármacos respecto al EGFR de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040, o usos médicos de los mismos, en los que el compuesto presenta al menos, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces o 50 multiplicada por una inhibición mayor de un EGFR mutante de EGFR resistente a los fármacos respecto al EGFR de tipo salvaje. El mutante de EGFR resistente al fármaco puede ser L858R/T790M o Del/T790M EGFR. El compuesto puede exhibir una inhibición hasta 1000 veces mayor de L858R/T790M o Del/T790M EGFR respecto al EGFR tipo salvaje o puede exhibir hasta 10000 veces mayor inhibición de L858R/T790M o Del/T790M EGFR con respecto a EGFR de tipo salvaje.

En diversas realizaciones, el compuesto exhibe una inhibición desde aproximadamente 3 veces a aproximadamente 50 veces mayor de un mutante de EGFR resistente a los medicamentos respecto al EGFR de tipo salvaje. El compuesto puede exhibir una inhibición de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces mayor de L858R/T790M o Del/T790M EGFR respecto al EGFR de tipo salvaje o puede exhibir desde aproximadamente 100 veces a aproximadamente 1000 veces más inhibición de L858R/T790M o Del/T790M EGFR respecto al EGFR de tipo salvaje. El compuesto puede exhibir una inhibición de aproximadamente 1000 veces a aproximadamente 10000 veces mayor de L858R/T790M o Del/T790M EGFR respecto al EGFR de tipo salvaje.

El compuesto puede exhibir una inhibición al menos 2 veces mayor de L858R/T790M o Del/T790M EGFR respecto al EGFR de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040, o un uso médico de los mismos, en la que el compuesto exhibe una inhibición al menos 3 veces mayor de un mutante de EGFR resistente al fármaco respecto al EGFR de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040, o un uso médico de los mismos, en la que el compuesto exhibe una inhibición al menos 5 veces mayor de un mutante de EGFR resistente al fármaco respecto al EGFR de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040, o un uso médico de los mismos, en la que el compuesto exhibe una inhibición al menos 10 veces mayor de un mutante de EGFR resistente al fármaco respecto al EGFR de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, la presente

- invención se refiere a los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040, o un uso médico de los mismos, donde el compuesto exhibe una inhibición al menos 25 veces mayor de un mutante de EGFR resistente al fármaco respecto al EGFR de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040, o un uso médico de los mismos, en la que el compuesto exhibe una inhibición al menos 50 veces mayor de un mutante de EGFR resistente al fármaco respecto al EGFR de tipo salvaje. El compuesto puede exhibir una inhibición superior a 100 veces de L858R/T790M o Del/T790M EGFR respecto al EGFR de tipo salvaje.
- 5 El compuesto puede modificar covalentemente la Cisteína 797 en EGFR.
- El compuesto puede comprender un inhibidor de quinasa irreversible, en el que el compuesto es más potente que el inhibidor de un mutante del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) resistente al fármaco respecto a un EGFR de tipo salvaje. Por ejemplo, el compuesto puede ser al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o aproximadamente 100 veces más potente para inhibir la actividad quinasa del mutante de EGFR resistente al fármaco respecto a la inhibición del compuesto de la actividad de quinasa de EGFR de tipo salvaje. El mutante de EGFR resistente al fármaco puede ser resistente a uno o más de gefitinib, erlotinib y lapatinib y puede comprender una mutación activadora.
- 10 El compuesto puede comprender un inhibidor de quinasa irreversible, en el que el compuesto inhibe la actividad de quinasa de un mutante de EGFR resistente al fármaco que alberga una mutación activadora y una mutación de resistencia al fármaco con menos de 10 veces de diferencia en potencia respecto a un mutante de EGFR albergando la mutación activadora pero no la mutación resistente al fármaco. La diferencia en la potencia puede ser menos de aproximadamente 9 veces, 8 veces, 7 veces, 6 veces, 5 veces, 4 veces, 3 veces o 2 veces.
- 15 El compuesto puede comprender un inhibidor de quinasa irreversible, en el que el compuesto es más potente que gefitinib, HKI-272 y CL-387,785 en la inhibición de la actividad de EGFR T790M quinasa. Por ejemplo, el compuesto puede ser al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o aproximadamente 100 veces más potente que gefitinib, HKI-272 y CL-387,785 para inhibir la actividad quinasa del mutante EGFR T790M. El compuesto también puede ser menos potente que gefitinib, HKI-272 y CL-387,785 en la inhibición de una actividad de quinasa de un EGFR de tipo salvaje. Por ejemplo, el compuesto puede ser al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o aproximadamente 100 veces menos potente que gefitinib, HKI-272 o CL-387,785 para inhibir la actividad de quinasa del EGFR de tipo salvaje.
- 20 La potencia del inhibidor se puede determinar por el valor de IC50. Un compuesto con un valor de IC50 más bajo, como se determina bajo condiciones sustancialmente similares, es un inhibidor más potente respecto a un compuesto con un valor de IC50 más alto. Las condiciones sustancialmente similares pueden comprender determinar un nivel de fosforilación dependiente de EGFR en células 3T3 que expresan un EGFR de tipo salvaje, un EGFR mutante o un fragmento de cualquiera de los mismos.
- 25 Las mutaciones activadoras comprenden, sin limitación, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q, una delección en el exón 19 y/o una inserción en el exón 20. Los mutantes de EGFR resistentes a los fármacos pueden tener sin limitación una mutación de resistente a los fármacos que comprende T790M, T854A o D761Y.
- 30 La selectividad entre EGFR de tipo salvaje y los mutantes L858R/T790M o delección de Exón 19/T790M EGFR se puede medir usando ensayos de proliferación celular en los que la proliferación celular es completamente dependiente de la actividad de la quinasa. Por ejemplo, se pueden usar células murinas Ba/F3 transfectadas con una versión apropiada de EGFR de tipo salvaje (tal como VIII, que contiene un dominio quinasa de EGFR WT), o células Ba/F3 transfectadas con L858R/T790M o delección Exón 19/T790M. Los ensayos de proliferación se realizan en un intervalo de concentraciones de inhibidor (10 uM, 3 uM, 1.1 uM, 330 nM, 110 nM, 33 nM, 11 nM, 3 nM, 1 nM) y se calcula una EC50.
- 35 Un procedimiento alternativo para medir los efectos sobre la actividad de EGFR es analizar la fosforilación de EGFR. El EGFR de tipo salvaje o mutante (L858R/T790M o Del19/T790M) se puede transfectar en células NIH-3T3 (que normalmente no expresan EGFR endógeno) y se puede analizar la capacidad del inhibidor (usando las concentraciones anteriores) para inhibir la fosforilación de EGFR. Las células se exponen a concentraciones crecientes de inhibidor durante 6 horas y se estimulan con EGF, durante 10 minutos. Los efectos sobre la fosforilación de EGFR se analizan mediante transferencia de Western usando anticuerpos de EGFR fosfoespecíficos (Y1068).
- 40 El compuesto descrito anteriormente puede ser un compuesto de fórmula I. En este documento se describe un compuesto de fórmula I:
- 45



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

5 Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR₅; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

X es O, S, o NR₆;

Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;

cada R_6 es independientemente H o alquilo;

10 el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

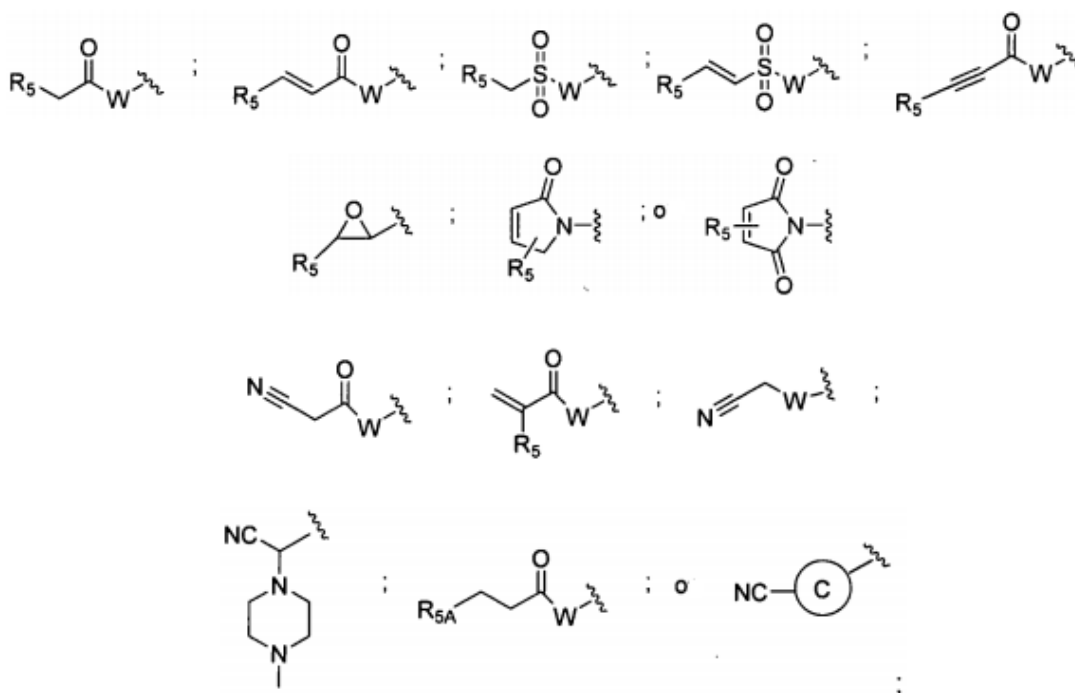
15 R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

o R_A y R_B , junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

20 cada R_1 es independientemente NH(R₃), N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), N(R₃)SO₂(R₄), N(R₃)SO(R₄), N(R₃)SO(R₄), CO₂H, C(O)R₃, C(O)OR₃, C(O)NH₂, C(O)NH(R₃), C(O)N(R₃)(R₄), SO₂R₃, SOR₃, SR₃, SO₂NR₃R₄, SONR₃R₄, OR₃, ciano, nitro, hal, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

25 o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R_1 pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada R_2 es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,



cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR^3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

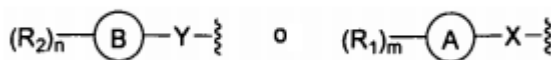
m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2;

en la que, si X es S, Z_2 es CR_5 , y R_5 es hal, entonces el anillo A no es fenilo para-sustituido con R_1 ;

o si Y es S, y R_A es hal, entonces el anillo B no es fenilo para-sustituido con R_2 ;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



puede estar ausente.

También se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un éster, sal, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Descripción de los dibujos

Figura 1 - Ensayos de crecimiento en células NSCLC y células Ba/F3

A. Las líneas celulares NSCLC se trataron con concentraciones crecientes de fármacos indicados (intervalo 1 nM a 3.3 μ M), y las células viables se midieron después de 72 horas de tratamiento. Los valores IC₅₀ para cada célula se representan como un gráfico de barras.

5 B. Se trataron células Ba/F3 con diferentes genotipos de EGFR con concentraciones crecientes de fármacos indicados (intervalo 1 nM a 3.3 μ M), y se midieron células viables después de 72 horas de tratamiento. Los valores IC₅₀ para cada célula se representan como un gráfico de barras. Los genotipos de EGFR de las células Ba/F3 corresponden a los del NSCLC indicado en A.

Figura 2 - Examen de crecimiento y señalización de EGFR en células H1975 (L858R/T790M)

10 A. Las células H1975 se trataron con diferentes fármacos a las concentraciones indicadas, y las células viables se midieron después de 72 horas de tratamiento. El porcentaje de células viables se muestra respecto a los controles no tratados B. Las células H1975 se trataron durante 16 horas con concentraciones crecientes de WZ3146, WZ4002 o CL-287,785. Los extractos celulares se inmunotransfirieron para detectar las proteínas indicadas. WZ3146 y WZ4002 inhibieron la fosforilación de EGFR y, en consecuencia, Akt y ERK 1/2 a concentraciones significativamente menores en comparación con CL-387,785.

15 Figura 3 - Examen de crecimiento y señalización de EGFR en células PC9 GR (E746_A750/T790M).

20 A. Las células PC9 GR se trataron con diferentes fármacos a las concentraciones indicadas, y las células viables se midieron después de 72 horas de tratamiento. El porcentaje de células viables se muestra respecto a los controles no tratados. B. Las células PC9 GR se trataron durante 16 horas con concentraciones crecientes de WZ3146, WZ4002 o CL-287,785. Los extractos celulares se inmunotransfirieron para detectar las proteínas indicadas. WZ3146 y WZ4002 inhibieron la fosforilación de EGFR y, en consecuencia, Akt y ERK 1/2 a concentraciones significativamente menores en comparación con CL-387,785.

Figura 4 - Impacto de la mutación C797S en la eficacia de WZ4002

25 La mutación C797S se introdujo en células L858R/T790M (parte superior) o Del E746_A750/T790M Ba/F3 usando mutagénesis dirigida. Las células Ba/F3 indicadas se trataron con diferentes fármacos a las concentraciones indicadas, y las células viables se midieron después de 72 horas de tratamiento. El porcentaje de células viables se muestra respecto a los controles no tratados. La introducción de la mutación C797S afecta significativamente la eficacia de WZ4002.

30 Figura 5: WZ4002 es menos eficaz en la inhibición de WT EGFR que los inhibidores de EGFR disponibles actualmente. Las células NIH3T3 que expresan EGFR de tipo salvaje se expusieron a concentraciones crecientes de WZ4002, CL-387,785, gefitinib o HKI-272 durante 16 horas. Las células se estimularon posteriormente con EGF (10 ng/ml) durante 15 minutos antes de la lisis. Los extractos celulares se inmunotransfirieron para detectar las proteínas indicadas. La concentración de WZ4002 requerida para inhibir la fosforilación de EGFR es significativamente mayor que para CL-387,785, gefitinib o HKI-272.

35 Figura 6 - inhibición de la fosforilación de EGFR en células L858R/T790M NIH-3T3. Las células NIH3T3 que expresan EGFR L858R/T790M se expusieron a concentraciones crecientes de WZ4002, CL-387,785, gefitinib o HKI-272 durante 16 horas. Las células se estimularon posteriormente con EGF (10 ng/ml), durante 15 minutos antes de la lisis. Los extractos celulares se inmunotransfirieron para detectar las proteínas indicadas. La concentración de WZ4002 requerida para inhibir la fosforilación de EGFR es sustancialmente menor que para CL-387,785 o gefitinib y algo menor que para HKI-272.

40 Figura 7 - Evaluación farmacodinámica de WZ4002 en ratones transgénicos que albergan EGFR T790M. Los ratones transgénicos con tumores de pulmón confirmados por MRI con los genotipos de EGFR indicados se trataron con vehículo solo o con dos dosis de WZ4002 (con separación de 24 horas) en las concentraciones indicadas por sonda oral. Seis horas después de la segunda dosis, los ratones fueron sacrificados, los pulmones se disecaron y lisaron toscamente. Los extractos celulares se inmunotransfirieron para detectar las proteínas indicadas. En ambos genotipos, el tratamiento con la dosis de 25 mg/kg conduce a una inhibición sustancial de la fosforilación de EGFR, Akt y ERK 1/2.

45 Figura 8 - Eficacia en líneas celulares con diferentes genotipos de EGFR y ERBB2.

Figura 9 - Eficacia si las células Ba/F3 con diferentes genotipos.

Figura 10 - Resumen de los datos de enlace de Ambit para WZ-4002 y WZ-3146. Las K_d para quinasas seleccionadas también se muestran para WZ-4002.

50 Figura 11 - Resumen de actividad inhibidora de WZ-4002 y WZ-3146 frente a células Ba/F3 que expresan quinasas de fusión.

Figura 12 - Parámetros farmacocinéticos de WZ4002.

Figura 13 - Concentración media en plasma de WZ4002 a lo largo del tiempo después de la administración oral única a 20 mg/kg. Todos los estudios PK son de una media de dos animales.

Figura 14 - Proporciones de IC₅₀ de inhibidores de EGFR irreversibles actualmente en desarrollo clínico. Para cada fármaco, se muestra la proporción de IC₅₀ en células Ba/F3 con y sin T790M para un genotipo dado (por ejemplo, (L858R/T790M)/L858R)).

Figura 15 - Análisis de espectrometría de masas de la modificación T790M EGFR por WZ3146. (A) Espectros de masa ESI intactos de la unión libre y del inhibidor. Los datos en bruto de m/z se muestran a la izquierda y los espectros transformados de masa solo se muestran a la derecha. Se indican los pesos moleculares medidos y teóricos de la versión no modificada, así como la versión modificada de cada proteína. En los espectros de masas transformados, se indican los picos correspondientes a una fosforilación. (B) Espectros de ESI-MS transformados de péptidos digeridos con pepsina de T790M sin modificar (panel superior) y modificados con WZ3146 (panel inferior). Los picos a 908.44 y 1372.59 Da se asignaron al péptido péptico 791-798 en el que el Cys797 se modificó covalentemente mediante el compuesto WZ3146 (panel inferior). Todos los iones en estos espectros de masas se han convertido a un solo estado de carga. Los otros picos que aparecen en los espectros de masa corresponden a otros péptidos pépticos que no son significativos para ser discutidos en este párrafo. (C) Espectros MS/MS del péptido péptico 791-798 solo (panel superior) y modificado covalentemente (panel inferior). Las diferencias de masa entre los fragmentos de los iones b6 y b7 (color azul) y y₁ e y₂ (color verde) indican que Cys797 fue el sitio de unión covalente de WZ3146 en T790M.

Figura 16 - Comparación de WZ-3146, WZ-4002 y CL-387,785 en la señalización de EGFR en células H1975. Las células se trataron con las concentraciones indicadas de cada fármaco durante 6 horas. Los extractos celulares se inmunotransfirieron para detectar las proteínas indicadas.

Figura 17 - Comparación de inhibidores de EGFR sobre la capacidad para inhibir la fosforilación de EGFR en células 3T3 que expresan L858R/T90M. Las células se trataron con las concentraciones indicadas de cada fármaco durante 16 horas y se estimularon con EGF (10 ng/ml) 15 minutos antes de la lisis. Los extractos celulares se inmunotransfirieron para detectar las proteínas indicadas.

Figura 18 - Evaluación de WBC (A) y creatinina sérica (B) en vehículo y ratones tratados con WZ-4002 del E746_A750/T790M después de 2 semanas de tratamiento continuo. Los datos obtenidos de 6 ratones en cada cohorte. Se registran la media y la desviación estándar.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A continuación, se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de esta especificación y las reivindicaciones, a menos que se limite lo contrario en instancias específicas, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturados que contienen, en ciertas realizaciones, entre uno y seis, o uno y ocho átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, neopentilo, n-hexilo; y ejemplos de radicales alquilo C₁-C₈ incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo.

El término "alqueno", como se usa en este documento, indica un grupo monovalente derivado de una unidad estructural hidrocarburo que contiene, en ciertas realizaciones, de dos a seis, o de dos a ocho átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. El doble enlace puede o no ser el punto de unión a otro grupo. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "alquino", como se usa en este documento, indica un grupo monovalente derivado de una unidad estructural hidrocarburo que contiene, en ciertas realizaciones, de dos a seis, o de dos a ocho átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquino puede ser o no el punto de unión a otro grupo. Los grupos alquino representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono- o policíclico que tiene uno o más anillos aromáticos, condensados o no condensados, que incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idello y similares.

El término "aralquilo", como se usa en este documento, se refiere a un residuo de alquilo unido a un anillo de arilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, indica un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclooctilo; y ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₂ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo y biciclo [2.2.2] octilo. El grupo monovalente se puede derivar de un compuesto de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de radicales o anillos mono o policíclico (por ejemplo, bi-, o tricíclico o más) condensado o no condensado que tiene al menos un anillo aromático, que tiene de cinco a diez átomos en el anillo, de los cuales un átomo del anillo se selecciona de S, O y N; cero, uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de S, O y N; y los átomos restantes del anillo son carbono. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo y similares.

El término "heteroaralquilo", como se usa en este documento, se refiere a un resto de residuo de alquilo unido a un anillo de heteroarilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un anillo no aromático de 3-, 4-, 5-, 6- o 7-miembros o un grupo bi o tri-cíclico condensado de un sistema no condensado, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, (iv) el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, y (v) cualquiera de los anillos anteriores se puede fusionar a un anillo de benceno. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, [1,3] dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahydrofurilo.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NH (alquilo C₁-C₁₂) donde el alquilo C₁-C₁₂ es como se definió previamente.

El término "acilo" incluye residuos derivados de ácidos, que incluyen, pero no se limitan a ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosforosos. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Los ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxiacetilo y similares.

Cualquiera de los arilos, arilos sustituidos, heteroarilos y heteroarilos sustituidos descritos en este documento, puede ser cualquier grupo aromático. Los grupos aromáticos pueden ser sustituidos o no sustituidos.

Los términos "hal", "halo" y "halógeno", como se usan en este documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se describe en este documento, los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran en general anteriormente, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido", "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquenilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "aralquilo opcionalmente sustituido", "heteroaralquilo opcionalmente sustituido", "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido como se usa en este documento, se refiere a grupos que están sustituidos o no sustituidos por reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno sobre el mismo con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a:

-F, -Cl, -Br, -I,

- OH, hidroxi protegido,
-NO₂, -CN,
-NH₂, amino protegido, -NH -alquilo C₁-C₁₂-, -NH -alquenilo C₁-C₁₂-, -NH -alquinilo C₁-C₁₂-, -NH -cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NH -arilo, -NH -heteroarilo, -NH -heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,
- 5 -O-alquilo C₁-C₁₂-, -O-alquenilo C₁-C₁₂-, -O-alquinilo C₁-C₁₂-, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo,
-C(O)-alquilo C₁-C₁₂-, -C(O)-alquenilo C₁-C₁₂-, -C(O)-alquinilo C₁-C₁₂-, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo,
- 10 -CONH₂, -CONH- alquilo C₁-C₁₂-, -CONH- alquenilo C₁-C₁₂-, -CONH- alquenilo C₂-C₁₂-, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo,
-OCO₂- alquilo C₁-C₁₂-, -OCO₂- alquenilo C₁-C₁₂-, -OCO₂- alquenilo C₁-C₁₂-, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂-, -OCONH- alquenilo C₁-C₁₂-, -OCONH-alquenilo C₁-C₁₂-, -OCONH- cicloalquilo C₃-C₁₂-, -OCONH- arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH- heterocicloalquilo,
- 15 -NHC(O)- alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(O)-alquenilo C₁-C₁₂-, -NHC(O)-alquenilo C₂-C₁₂-, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂- alquilo C₁-C₁₂-, -NHCO₂- alquenilo C₁-C₁₂-, -NHCO₂-alquinilo C₁-C₁₂-, -NHCO₂- cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHCO₂- arilo, -NHCO₂- heteroarilo, -NHCO₂- heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH- alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(O)NH-alquenilo C₁-C₁₂-, -NHC(O)NH-alquinilo C₁-C₁₂-, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(S)NH-alquenilo C₁-C₁₂-, -NHC(S)NH-alquinilo C₁-C₁₂-, -NHC(S)NH- cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(NH)NH-alquenilo C₁-C₁₂-, -NHC(NH)NH-alquinilo C₁-C₁₂-, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂-, -NHC(NH)-alquenilo C₁-C₁₂-, -NHC(NH)-alquinilo C₁-C₁₂-, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo,
- 20 -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂-, -C(NH)NH-alquenilo C₁-C₁₂-, -C(NH)NH-alquinilo C₂-C₁₂-, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo,
-S(O)-alquilo C₁-C₁₂-, -S(O)-alquenilo C₁-C₁₂-, -S(O)-alquinilo C₁-C₁₂-, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo -SO₂NH₂, -SO₂NH- alquilo C₁-C₁₂-, -SO₂NH- alquenilo C₁-C₁₂-, -SO₂NH-alquinilo C₂-C₁₂-,
- 25 -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -SO₂NH- arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH- heterocicloalquilo,
-NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂-, -NHSO₂-alquenilo C₁-C₁₂-, -NHSO₂-alquinilo C₁-C₁₂-, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo,
- 30 -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂-, polialcoialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂-, -S-alquenilo C₁-C₁₂-, -S-alquinilo C₂-C₁₂-, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂-, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.
- 35

Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos, y similares pueden ser sustituidos adicionalmente.

- El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: epidermoide oral: cavidad bucal, labio, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas o epidermoides, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulino, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado o intestino delgado (adenocarcinoma), linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso o grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma), colon, colon-recto, colorrectal, recto; Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, vías biliares; Hueso: sarcoma osteogénico
- 40
45
50

(osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosas y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botryoides (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; Hematológico: sangre (leucemia mieloide) (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno), células pilosas, trastornos linfoides, Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, queratoacantoma, nevos displásicos o lunares atípicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, glándula tiroides: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides; carcinoma medular de tiroides, cáncer de tiroides indiferenciado, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, cáncer de tiroides medular familiar, feocromocitoma, paraganglioma; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. De este modo, el término "célula cancerosa" como se proporciona en este documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

El término "EGFR quinasa" en este documento se refiere al receptor del factor de crecimiento epidérmico quinasa.

El término "HER" o "Her", en este documento, se refiere al receptor del factor de crecimiento epidérmico quinasa humana.

El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un mamífero. Por lo tanto, un sujeto se refiere a, por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, conejillos de indias y similares. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Cuando el sujeto es un humano, el sujeto puede ser referido en este documento como un paciente.

"Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar o disminuir una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

Como se usa en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados por el proceso descrito en este documento que son, dentro del alcance del juicio médico sólido, apropiados para el uso en contacto con los tejidos humanos y animales sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico apropiado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido no tóxicas son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros procedimientos usados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y sulfonato de arilo.

Como se usa en este documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados por el proceso descrito en este documento que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster apropiados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada unidad estructural alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

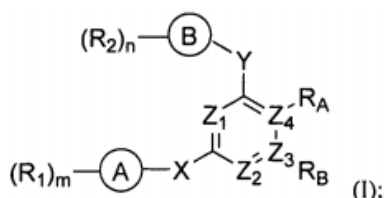
El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en este documento se refiere a los profármacos de los compuestos formados por el proceso descrito en este documento que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son apropiados para usar en contacto con tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y efectiva para su uso previsto, así como también las formas zwitteriónicas. "Profármaco", como se usa en este documento, significa un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto delineado por las fórmulas descritas en este documento. Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons. Ltd. (2002).

También se describen en este documento composiciones farmacéuticas que contienen, y procedimiento de tratamiento de trastornos a través de la administración de profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de los compuestos descritos en este documento. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados por tres símbolos de letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También se describen en este documento tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivar como amidas o ésteres alquílicos. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivar usando grupos que incluyen, pero no se limitan a hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se describe en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 1-15. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, como son los profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. La formación de derivados de grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres en los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, funciones de éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un amino éster de ácido como se describió anteriormente, también se describen en este documento. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas unidades estructurales de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

Las combinaciones de sustituyentes y variables son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en este documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Compuestos de la invención

En este documento se describe un compuesto de fórmula I:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en la que.

Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR₅; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

X es O, S, o NR_6 ;

Y está ausente, CO, O, S, o NR₆:

cada R_6 es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

5 el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

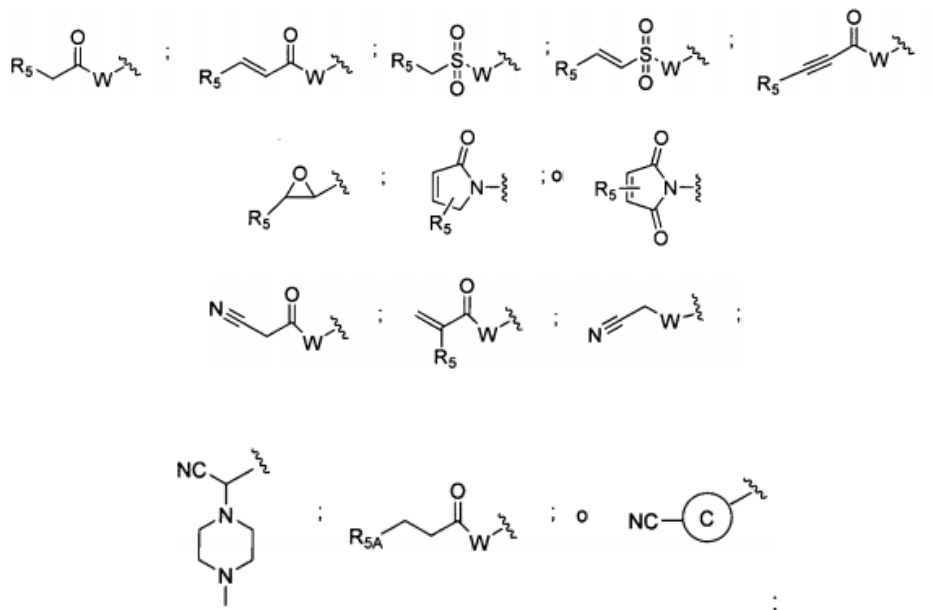
R_B es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

10 o R_A y R_B , junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_1 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $N(R_3)SO_2(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, CO_2H , $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(R_3)$, $C(O)N(R_3)(R_4)$, SO_2R_3 , SOR_3 , SR_3 , $SO_2NR_3R_4$, $SONR_3R_4$, OR_3 , ciano, nitro, hal, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

15 o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R_1 pueden formar, junto con los átomos al que están unidos a cada uno, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,



20 cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

25 cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en el que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

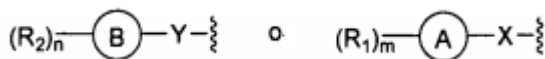
el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2;

en la que, si X es S, Z₂ es CR₅, y R₅ es hal, entonces el anillo A no es fenilo para-sustituido con R₁; o si Y es S, y R_A es hal, entonces el anillo B no es fenilo para-sustituido con R₂; en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de

5



puede estar ausente

En algunos casos Z₁ y Z₂ son N, y Z₃ y Z₄ son C.

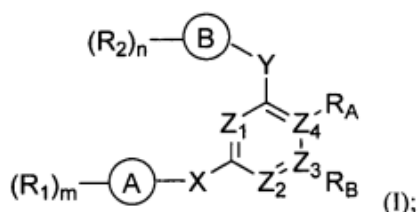
Alternativamente, Z₁ y Z₂ son N, y Z₃ es C.

10

En algunos casos, R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, haloalquilo, CN, N₃ o NO₂; y R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, haloalquilo, CN, N₃ o NO₂.

En algunos casos R_A y R_B, junto con los átomos al que están unidos a cada uno, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En este documento se describe un compuesto de fórmula I:



15

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente N o CH; Z₃ y Z₄ son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z₃ o Z₄ es N; en la que al menos dos de Z₁, Z₂, Z₃ o Z₄ son N;

X es O, S, o NR₆;

20

Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;

cada R₆ es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

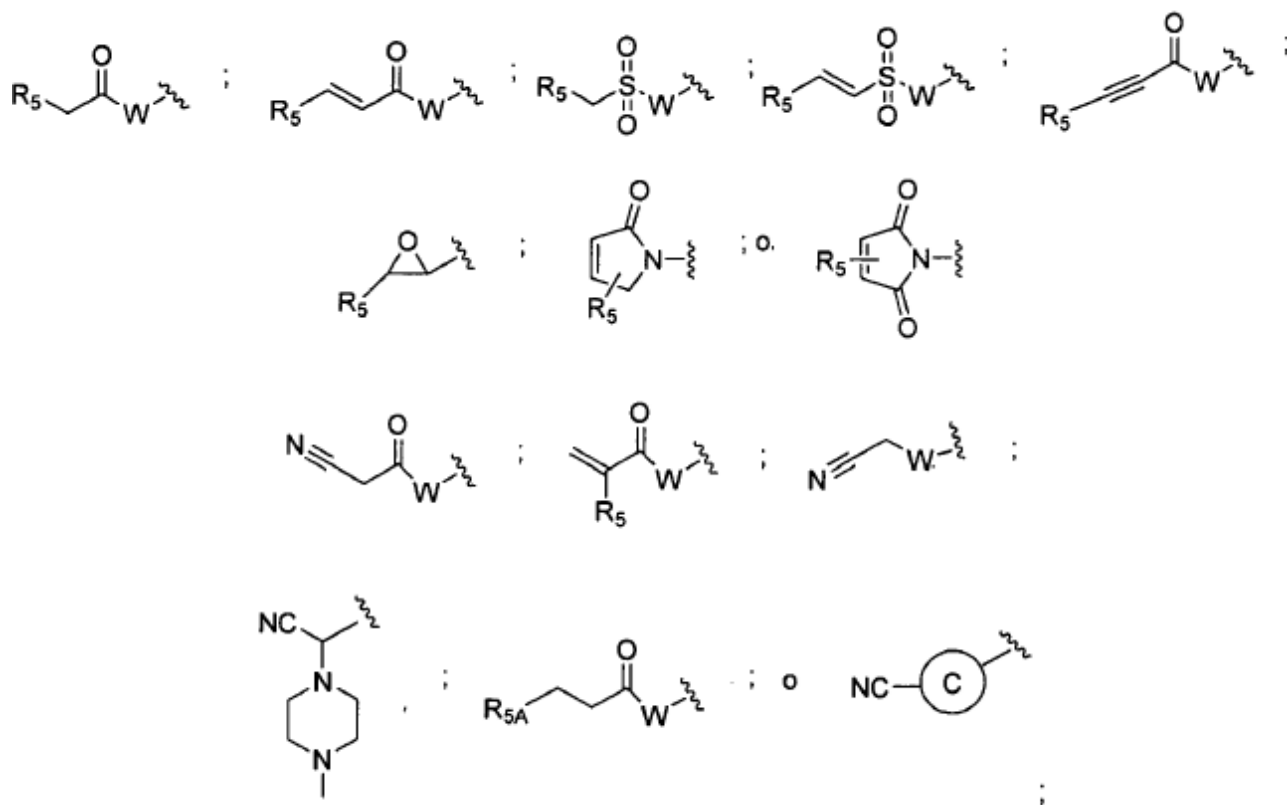
R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, haloalquilo, CN, N₃, o NO₂;

25

R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, haloalquilo, CN, N₃, o NO₂;

cada R₁ es independientemente NH(R₃), N(R₃)CO(R₄), C(O)R₃, C(O)NH(R₃), SO₂R₃, alquilo, haloalquilo, alcoxi, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R₂ es independientemente hal,



cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2.

En algunos casos, Z_1 y Z_2 son N y Z_3 y Z_4 son C.

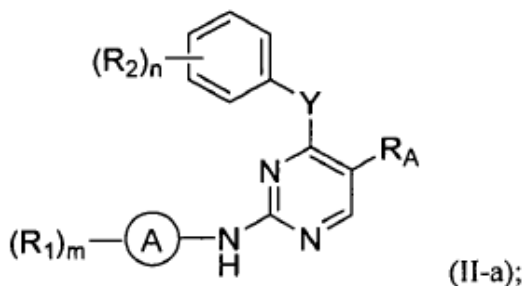
En algunos casos, R_A es H, Cl, Br, o CF_3 , y R_B es H.

En algunos casos, X es NH.

En algunos casos, Y es O, S, NH, o NMe.

En algunos casos, el anillo A y el anillo B son cada uno independientemente fenilo o piridilo.

En este documento se describe un compuesto formula II-a:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;

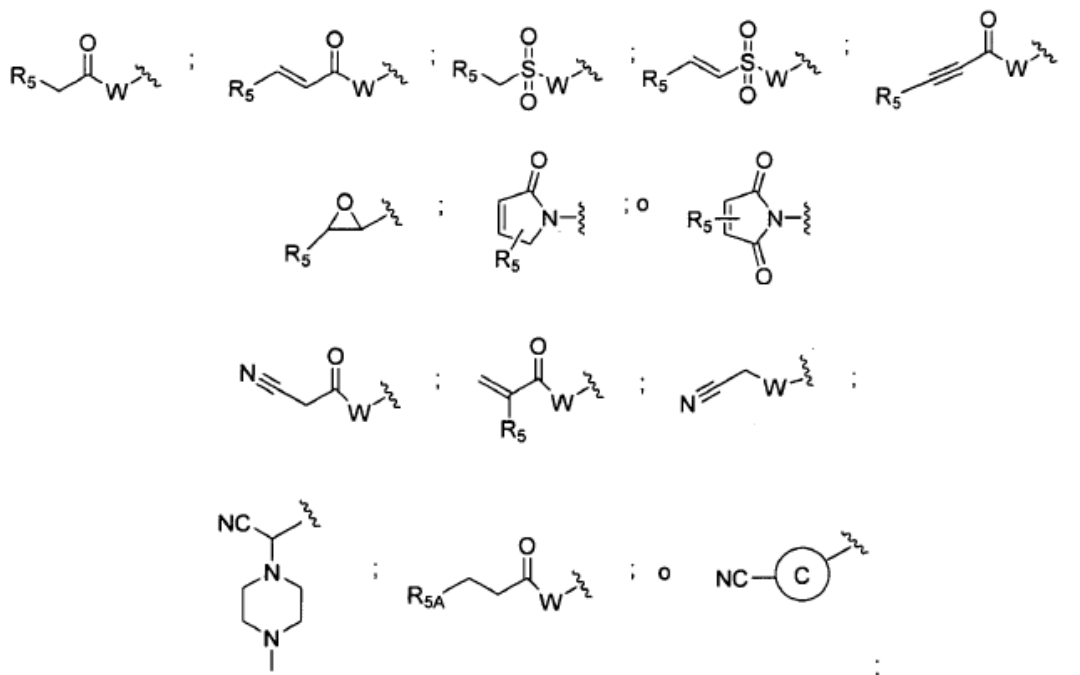
5 R₆ es H o alquilo;

el anillo A es fenilo o piridilo;

R_A es H, Cl, Br, o CF₃;

cada R₁ es independientemente NH(R₃), N(R₃)CO(R₄), C(O)R₃, C(O)NH(R₃), SO₂R₃, alquilo, haloalquilo, alcoxi, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

10 cada R₂ es independientemente alquilo, hal,



cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alqueno, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

15 R₅, para cada caso, es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

R_{5A}, para cada caso, es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

W, para cada caso, es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

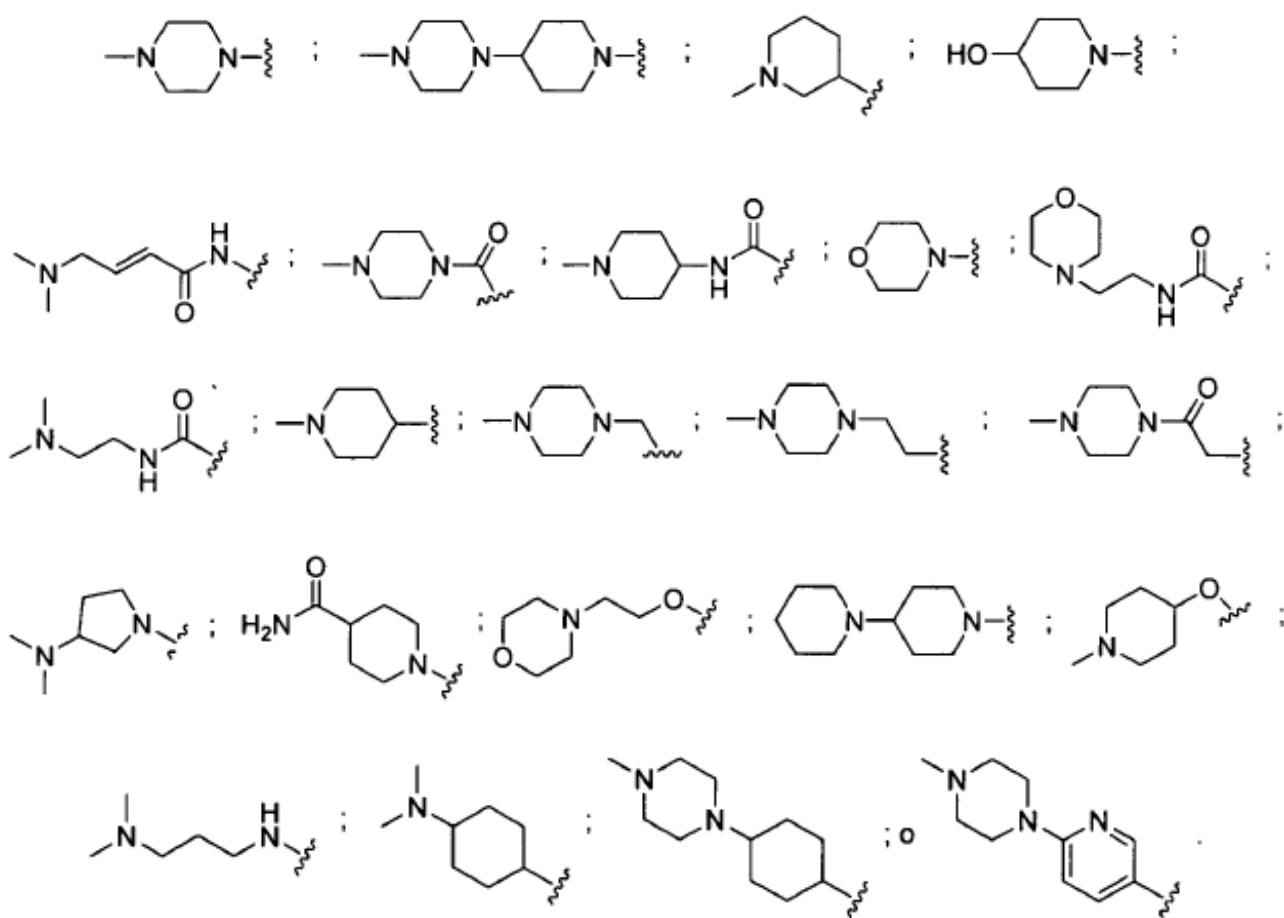
m es 1, 2, o 3; y

n es 1 o 2.

En algunos casos, cada R₁ es independientemente N(R₃)CO(R₄), C(O)R₃, C(O)NH(R₃), alquilo, haloalquilo, alcoxi, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y m es 1 o 2.

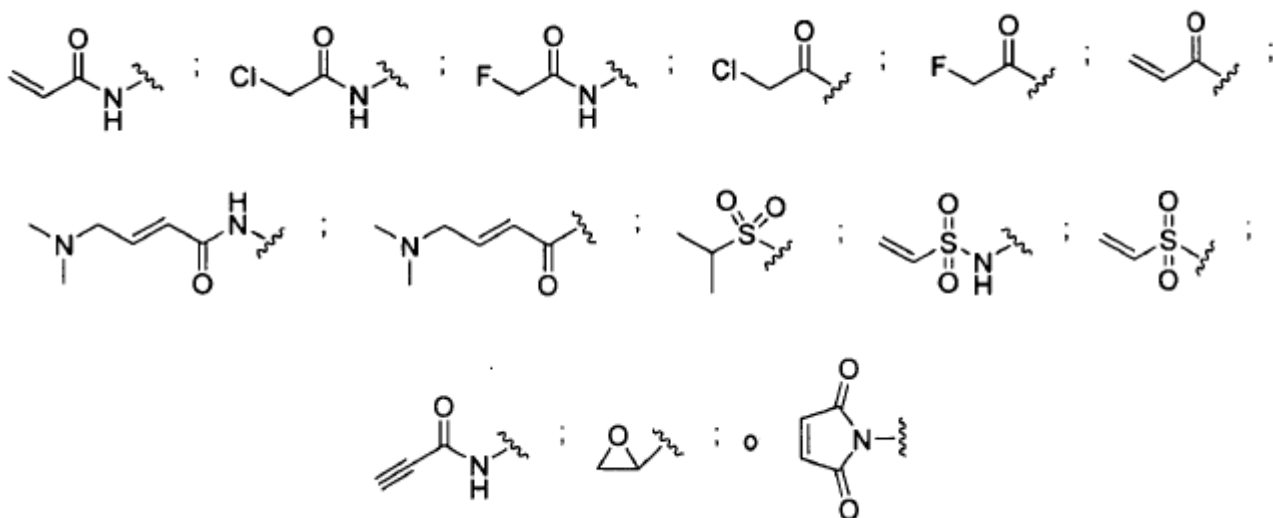
5 En algunos casos, cada R₁ es independientemente N(R₃)CO(R₄), C(O)R₃, C(O)NH(R₃), metilo, trifluorometilo, fluorometilo, metoxi, etoxi, ciclohexilo, piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, cada R₁ es independientemente metilo, fluorometilo, metoxi,

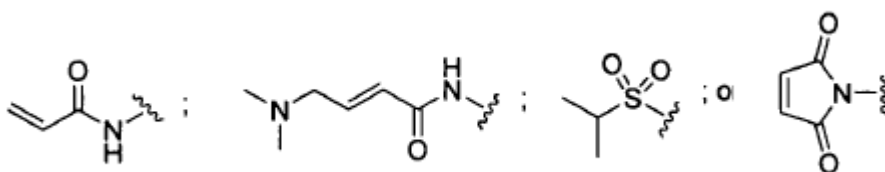


10

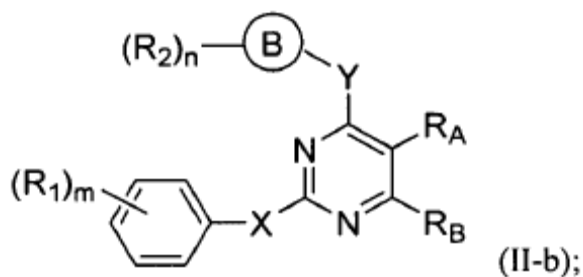
En algunos casos, cada R_2 es independientemente metilo, F, Cl,



En algunos casos, cada R_2 es independientemente



En este documento se describe un compuesto de fórmula II-b:



5

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

X es O, S, o NR_6 ;

Y está ausente, O, S, o NR_6 ;

10 cada R_6 es independientemente H o alquilo;

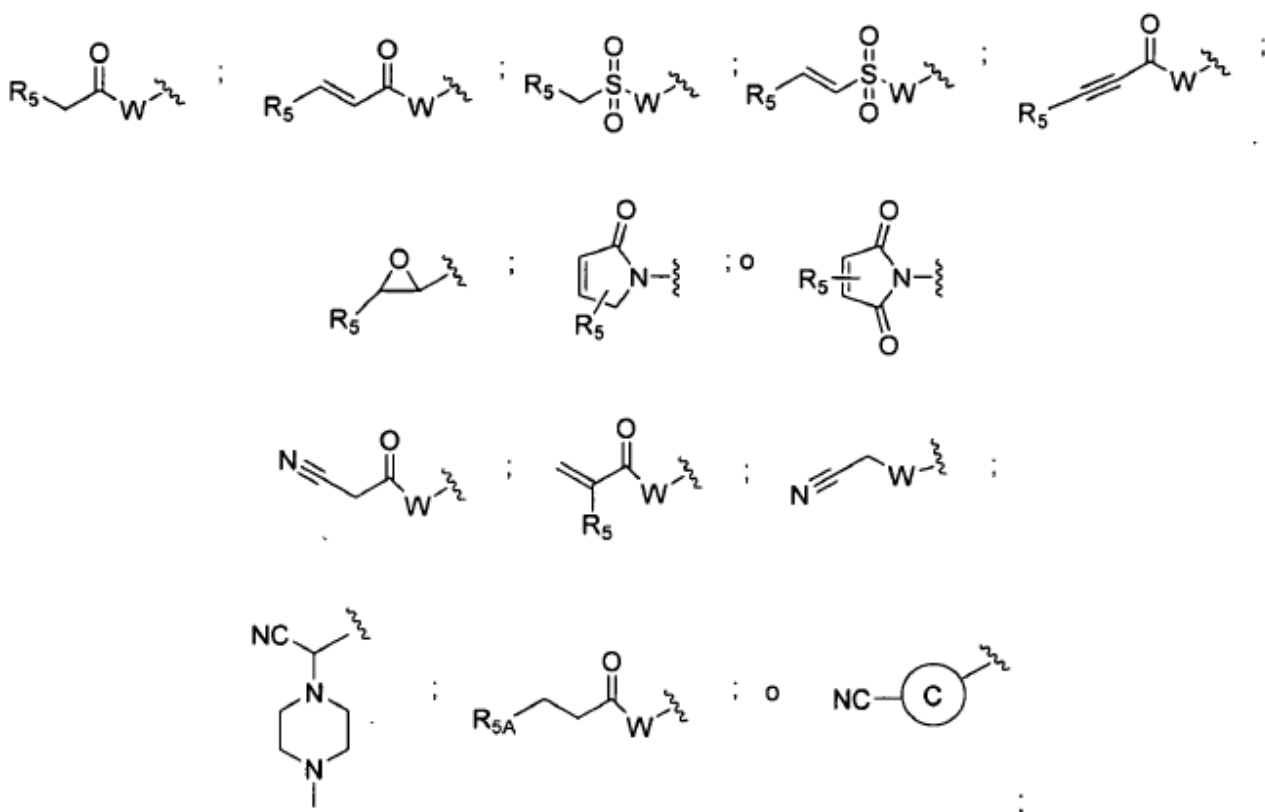
el anillo B es heterocíclico;

R_A es H, Cl, Br o CF_3 ;

R_B es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , haloalquilo, CN, N_3 o NO_2 ;

15 cada R_1 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $C(O)R_3$, $C(O)NH(R_3)$, SO_2R_3 , alquilo, haloalquilo, alcoxi, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente hal,



cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alqueno, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

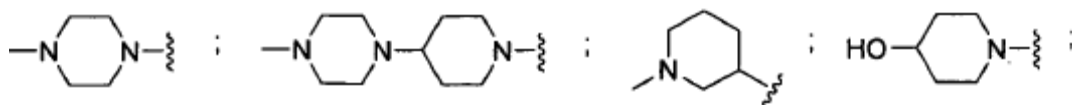
m es 1, 2, o 3; y

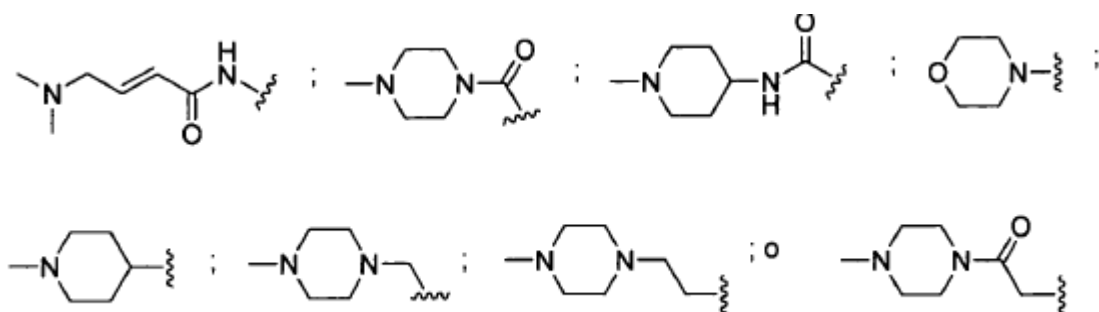
n es 1 o 2.

En algunos casos, el anillo B es indolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo.

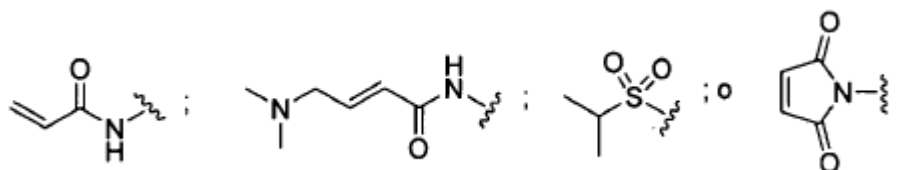
En algunos casos, cada R_1 es independientemente $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $C(O)R_3$, $C(O)NH(R_3)$, alquilo, haloalquilo, alcoxi o heterocíclico; y cada R_3 y R_4 es independientemente H o alquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, cada R_1 es independientemente metilo, fluorometilo, metoxi,

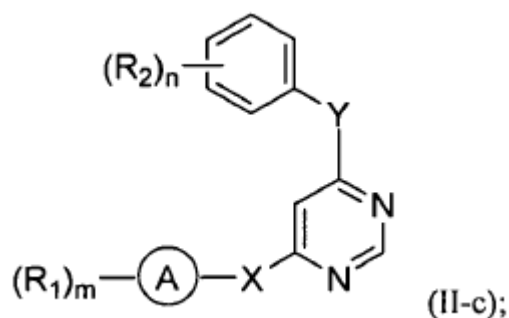




En algunos casos, R_2 es independientemente



En este documento se describe un compuesto de fórmula II-c:



5

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

el anillo A es arilo o heteroarilo;

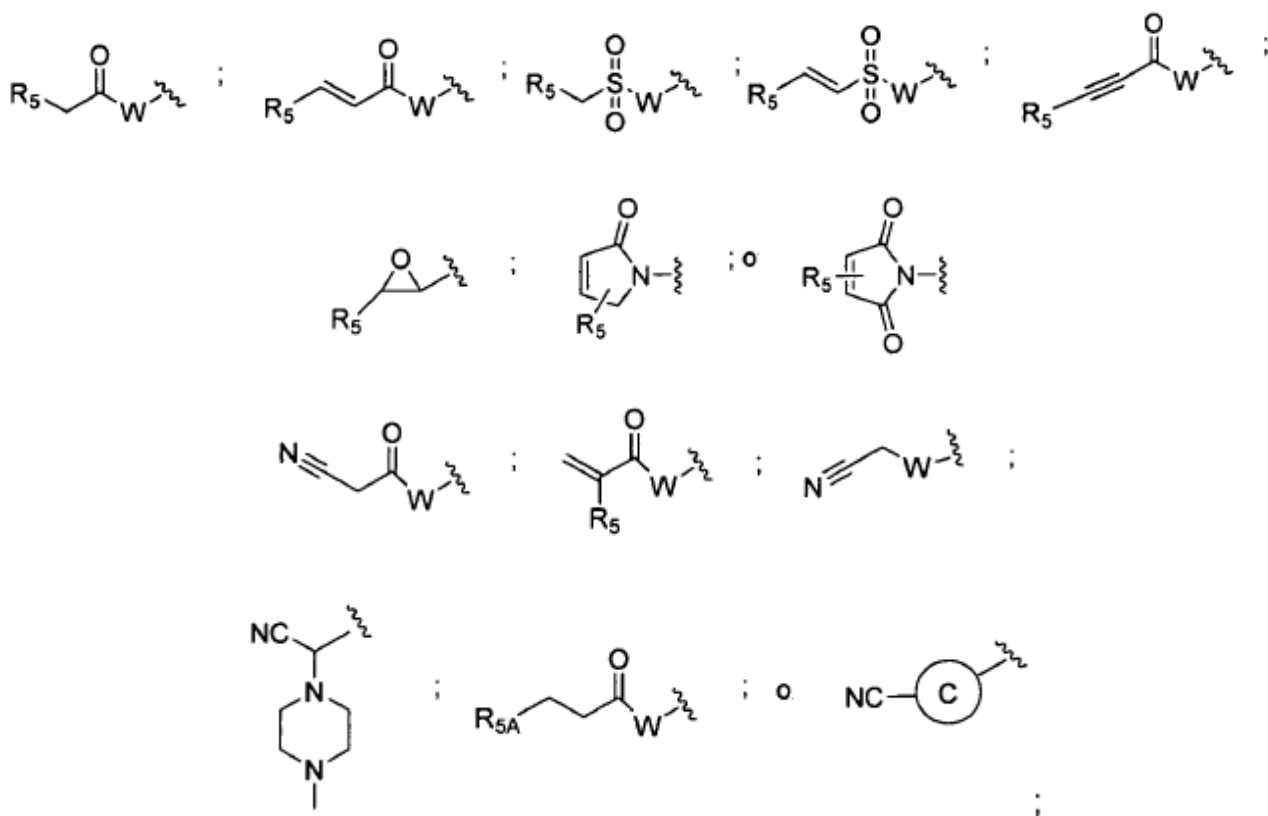
X es O, S, o NR_6 ;

10 Y está ausente, O, S, o NR_6 ;

cada R_6 es independientemente H o alquilo;

cada R_1 es independientemente $\text{NH}(R_3)$, $\text{N}(R_3)\text{CO}(R_4)$, $\text{C}(O)R_3$, $\text{C}(O)\text{NH}(R_3)$, SO_2R_3 , alquilo, haloalquilo, alcoxi, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente



cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente;

- 5 cada R⁵ es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

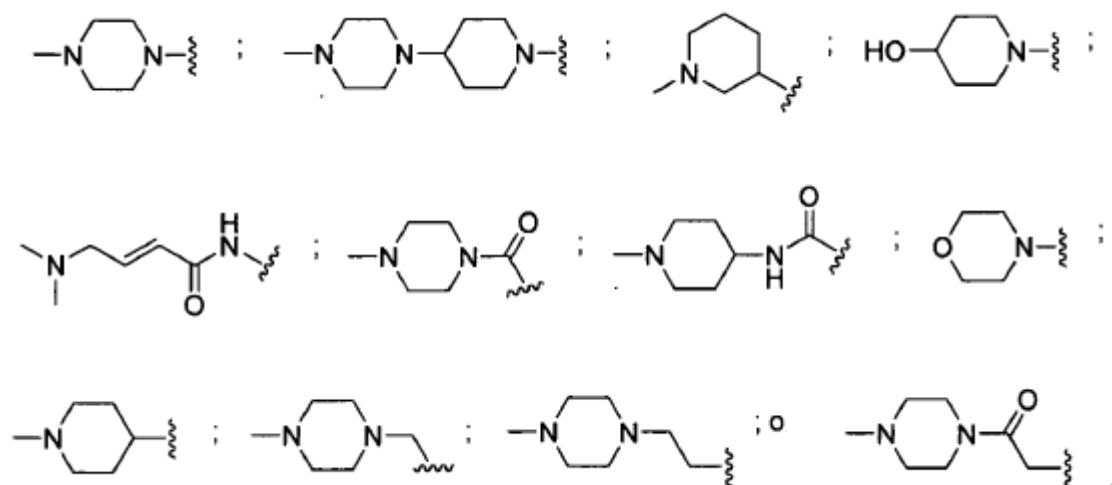
cada W es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

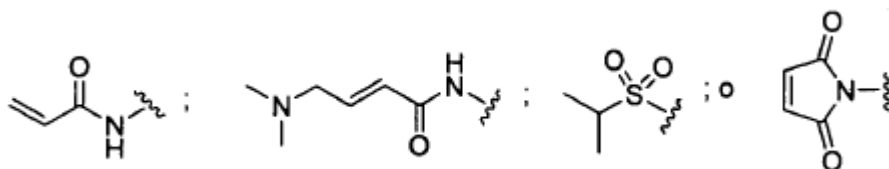
- 10 mes 1, 2, o 3; y

n es 1 o 2.

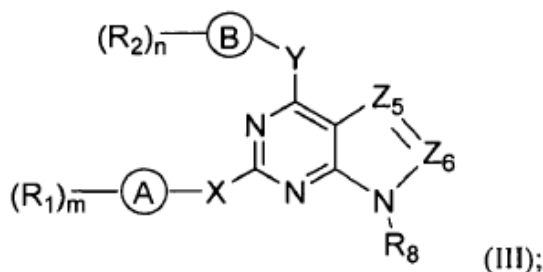
En algunos casos, cada R_1 es independientemente metilo, fluorometilo, metoxi,



En algunos casos, cada R_2 es independientemente



En este documento se describe un compuesto de fórmula III:



5

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en la que,

Z_5 es N o CH;

Z_6 es N o CH, en la que uno de Z_5 o Z_6 es N;

10

X es O, S, o NR_6 ;

Y está ausente, O, S, o NR_6 ;

cada R_6 es independientemente H o alquilo;

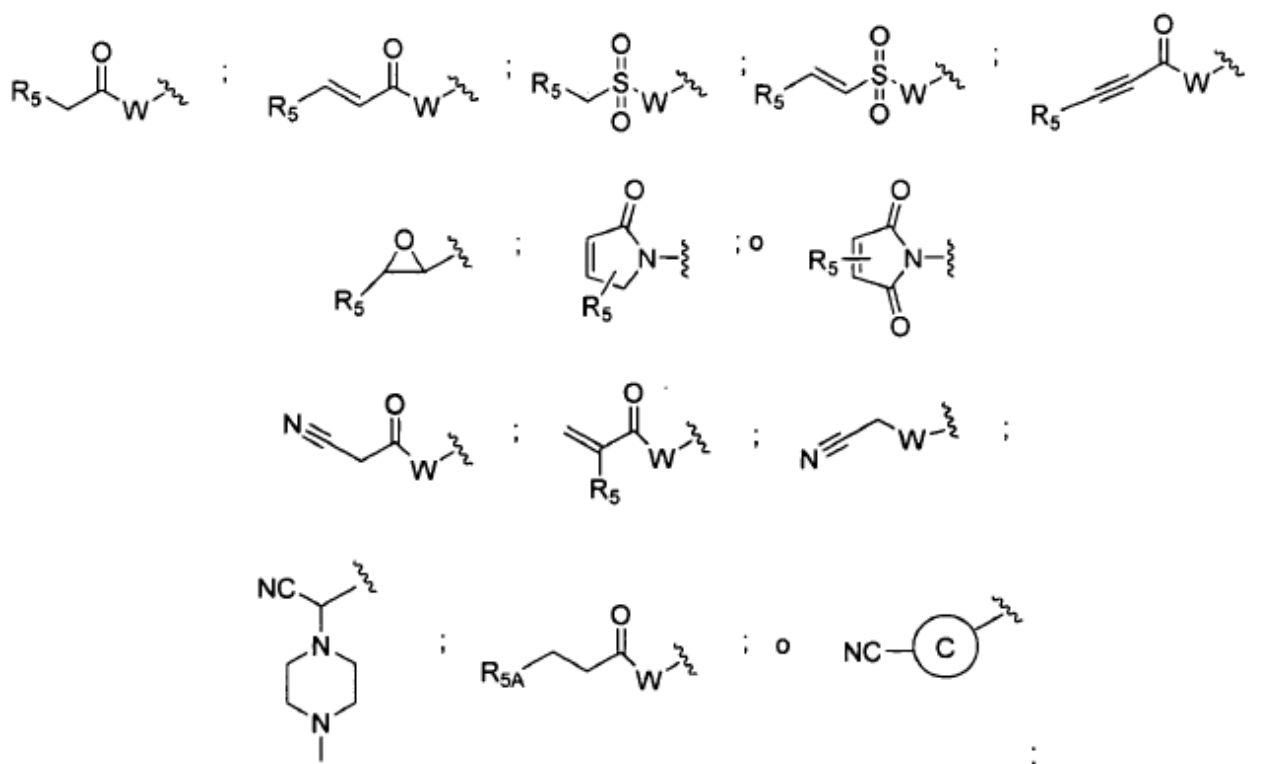
el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico;

15

cada R_1 es independientemente $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $C(O)R_3$, alquilo, alcoxi, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente



cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R₅ es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

cada W es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos:

R₈ es H, alquilo, o arilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

m es 1, 2, o 3; y

n es 1 o 2.

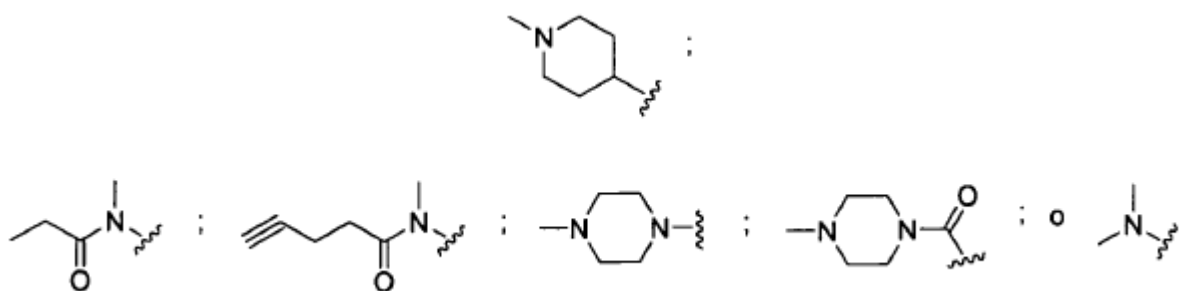
En algunos casos, Z_5 es N y Z_6 es CH.

En algunos casos, X es NR_6 ; y Y es O, NR_6 , o ausente.

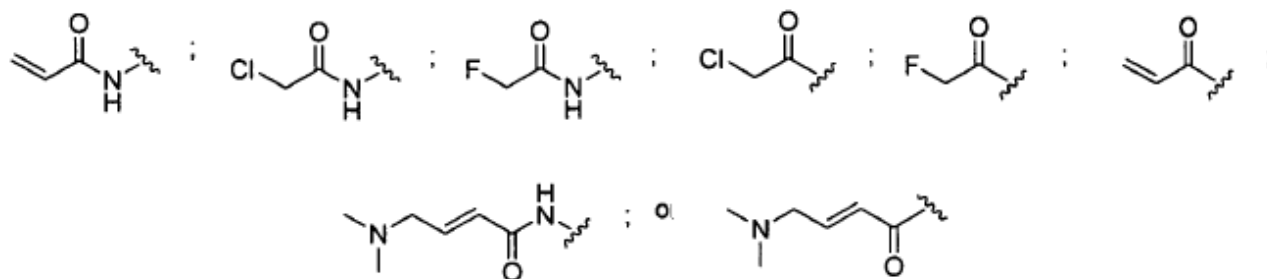
En algunos casos, el anillo A es arilo, carbocíclico o heterocíclico. En algunos casos, el anillo A es fenilo, naftilo, piperidinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, el anillo B es arilo o heterocíclico. En algunos casos, el anillo B es fenilo, naftilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, cada R_1 es independientemente metilo, metoxi,



En algunos casos, cada R_2 es independientemente



En algunos casos, R_8 es H, metilo, isopropilo, o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

5 En algunos casos, Z_5 es CH y Z_6 es N.

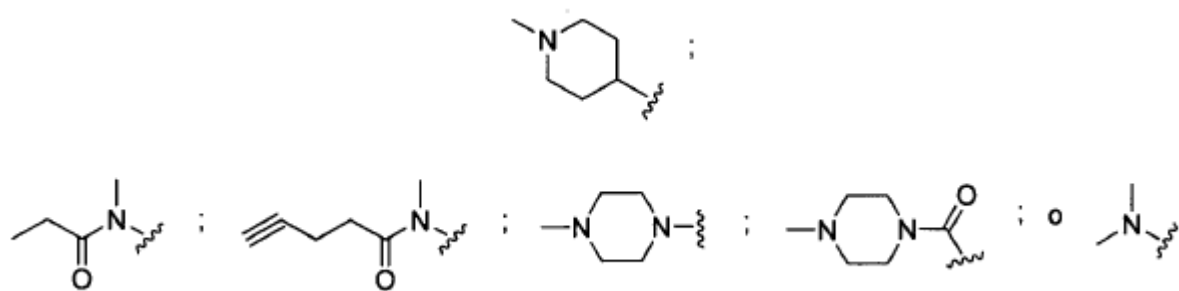
En algunos casos, X es NR_6 ; y Y es O, S, NR_6 , o ausente.

En algunos casos, el anillo A es arilo o heterocíclico. En algunos casos, el anillo A es fenilo, naftilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

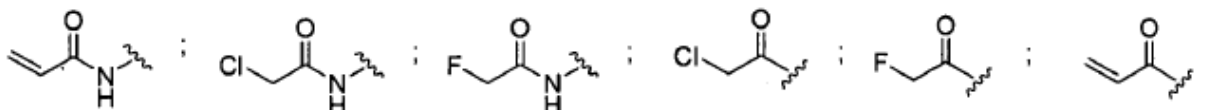
10 En algunos casos, el anillo B es arilo o heterocíclico. En algunos casos el anillo B es fenilo, naftilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

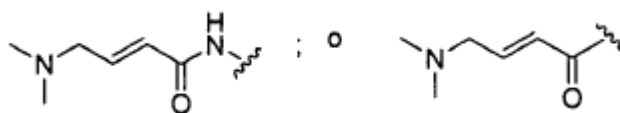
En algunos casos, R^1 es $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $C(O)R_3$, alquilo, alcoxi o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, cada R^1 es independientemente metilo, metoxi,



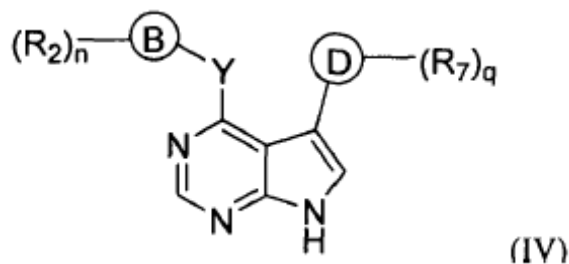
15 En algunos casos, cada R_2 es independientemente hal,





En algunos casos, R_8 es H, metilo, isopropilo, o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En este documento se describe un compuesto de fórmula IV:



5

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

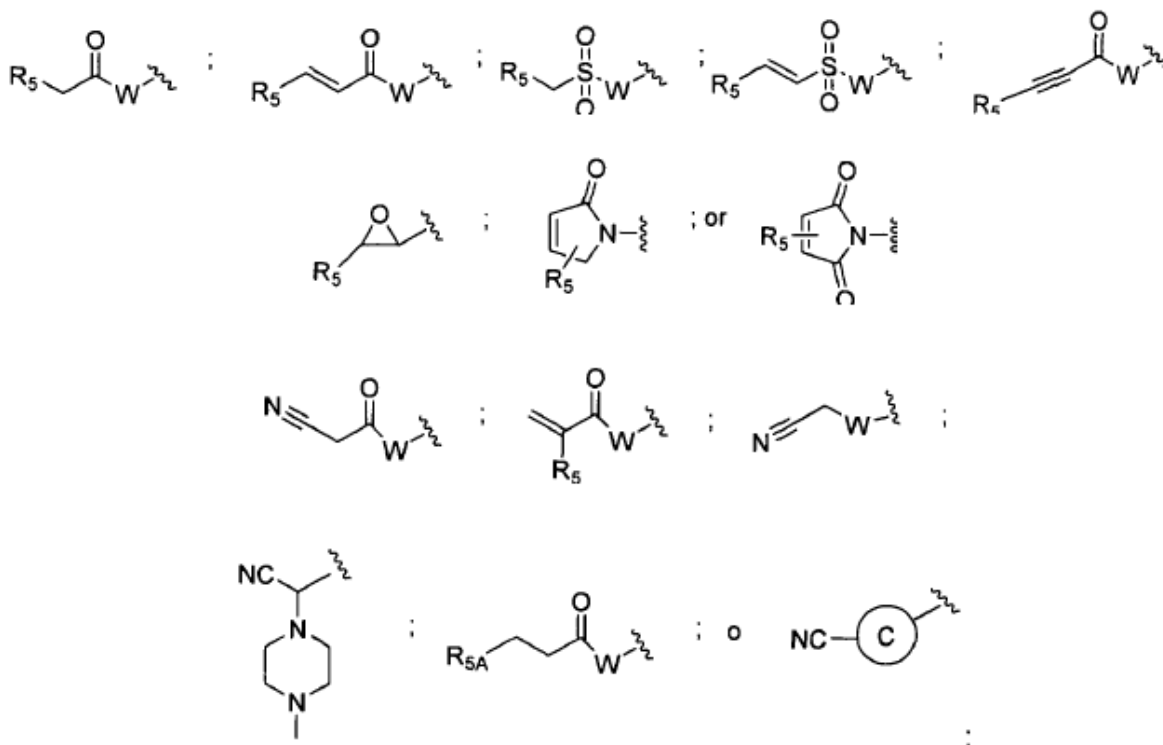
Y es O, S, o NR_6 ;

cada R_6 es independientemente H o alquilo;

10 el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico;

el anillo D es arilo, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico;

cada R_2 es independientemente



cada R_7 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, CO_2H , $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(R_3)$, $C(O)N(R_3)(R_4)$, SO_2R_3 , SOR_3 , SR_3 , alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, y carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquénilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente;

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente;

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

10 el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

n es 1 o 2; y

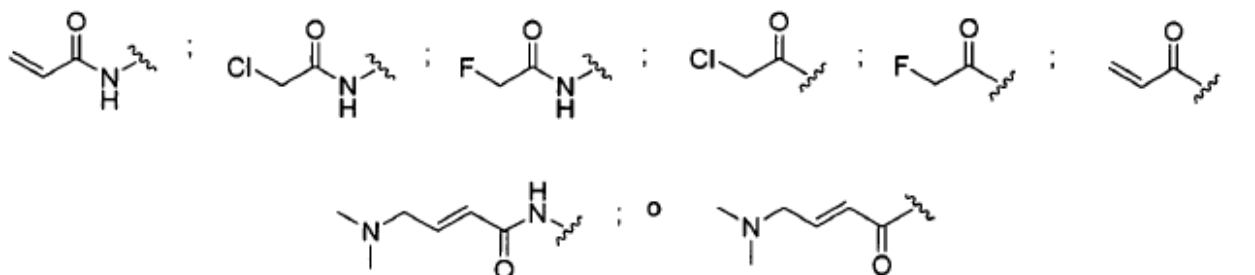
q es 0, 1 o 2.

En algunos casos, Y es O.

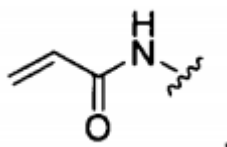
15 En algunos casos, el anillo B es arilo. En algunos casos, el anillo B es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, el anillo D es arilo o heteroarilo. En algunos casos, el anillo D es fenilo, naftilo, piridinilo, o quinolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, cada R_2 es independientemente

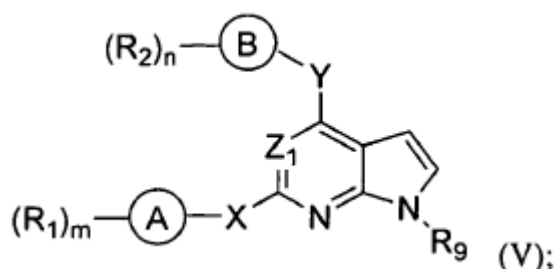


20 ; preferiblemente



En algunos casos, R_7 es alquilo o alcoxi.

En este documento se describe un compuesto de fórmula V:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Z_1 es N o CR_6 ;

X es O, S, o NR_6 ;

5 Yes O, S, o NR₆;

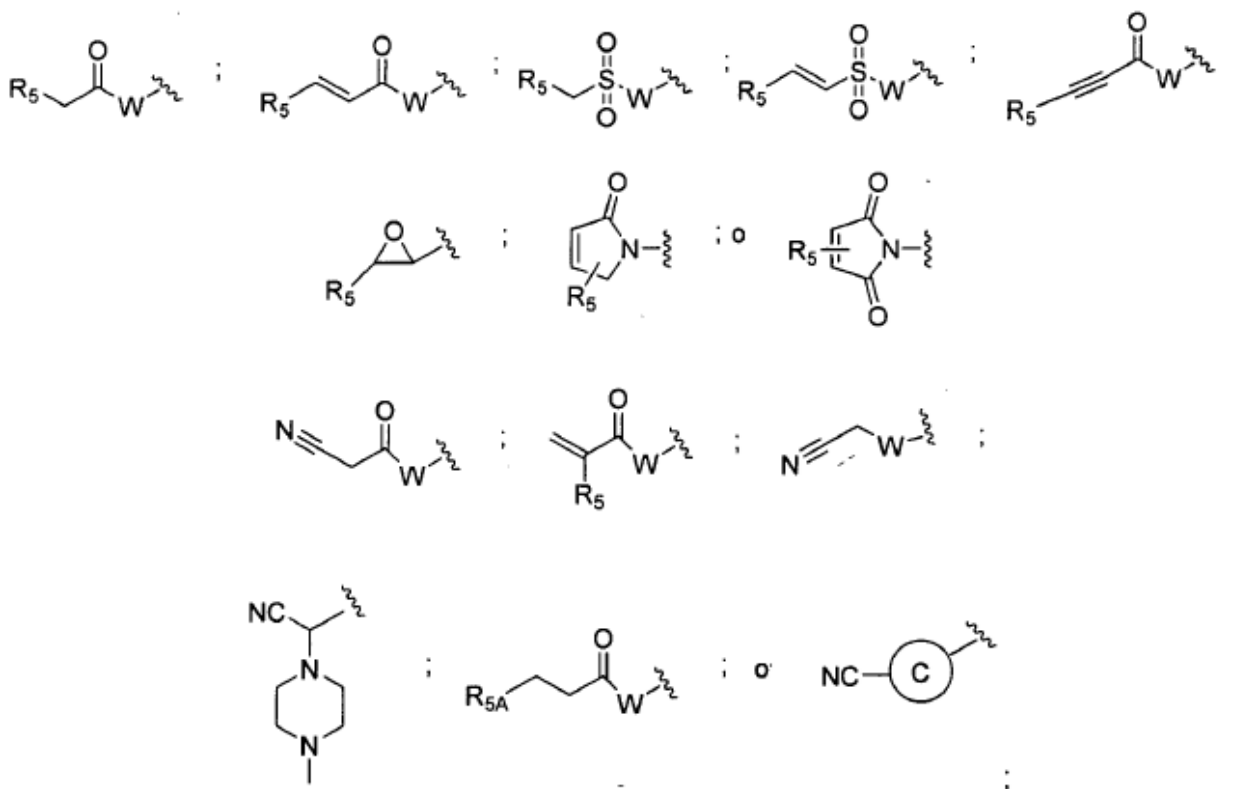
cada R₆ es independientemente H o alquilo que puede estar opcionalmente sustituido;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico;

10 cada R₁ es independientemente N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), C(O)R₃, alquilo, alcoxi, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente hal,



cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

15 cada R₅ es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente;

cada R_{5A} es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

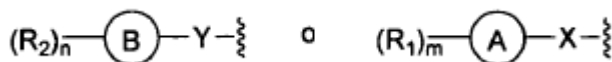
cada W es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

20 R₉ es H o arilo que puede estar opcionalmente sustituido;

m es 1, 2, o 3; y

n es 1 o 2; en la que uno de

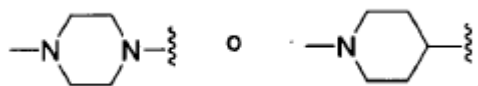


puede estar ausente.

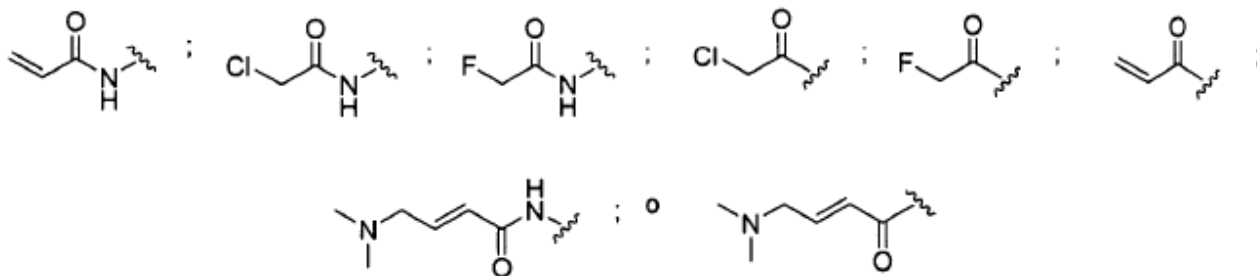
En algunos casos, el anillo A es arilo o carbocíclico. En algunos casos, el anillo A es fenilo, naftilo, ciclopropilo, 5 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, el anillo B es arilo o heterocíclico. En algunos casos, el anillo B es fenilo, naftilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

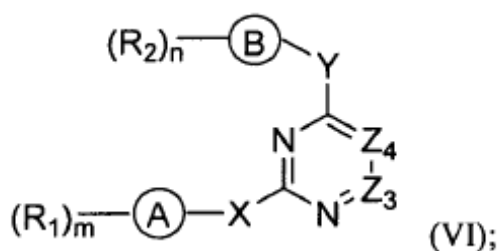
10 En algunos casos, cada R₁ es independientemente N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), C(O)R₃, alquilo, alcoxi, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En algunos casos, cada R¹ es independientemente metilo, metoxi,



En algunos casos, cada R_2 es independientemente



También se describe en este documento un compuesto de fórmula VI:



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que,

Z_3 es N o CR_B :

Z_4 es N o CR_A ; en la que uno de Z_3 o Z_4 es N;

20 X es O, S, o NR_6 :

Y es O, S, o NR_6 ;

cada R₆ es independientemente H o alquilo;

R_A es H, Cl, Br, o CF_3 ;

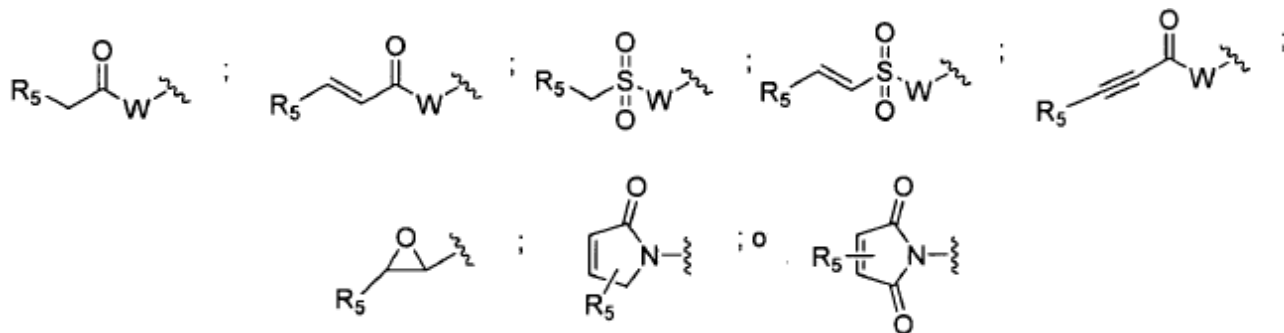
R_B es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , o NO_2 ;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico;

5 cada R_1 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, CO_2H , $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(R_3)$, $C(O)N(R_3)(R_4)$, SO_2R_3 , SOR_3 , SR_3 , alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, y carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente hal,



10 cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquenoilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente;

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

15 el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

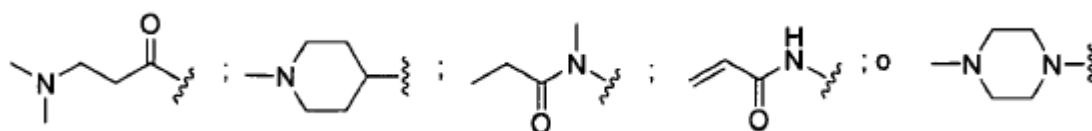
n es 1 o 2.

En algunos casos, X es O o NR_6 ; y Y es O o NR_6 .

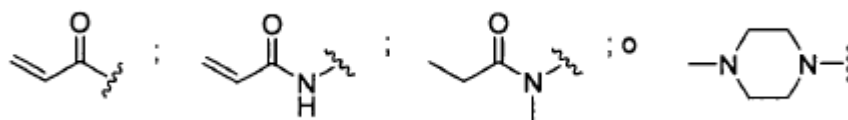
20 En algunos casos, el anillo A es arilo o heterocíclico. En algunos casos, el anillo A es fenilo, naftilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente.

En algunos casos, el anillo B es arilo o heterocíclico. En algunos casos, el anillo B es fenilo, naftilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente.

25 En algunos casos, cada R_1 es independientemente $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $C(O)R_3$, alquilo, alcoxi, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente. En algunos casos, cada R_1 es independientemente metilo, metoxi,



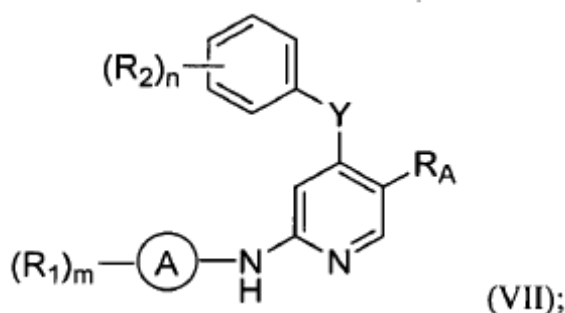
En algunos casos, cada R_2 es independientemente hal,



En algunos casos, R_B es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , o haloalquilo.

En algunos casos, R_A es H o Cl.

También se describe en este documento un compuesto de fórmula VII:



5

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Y es O o NR_6 ;

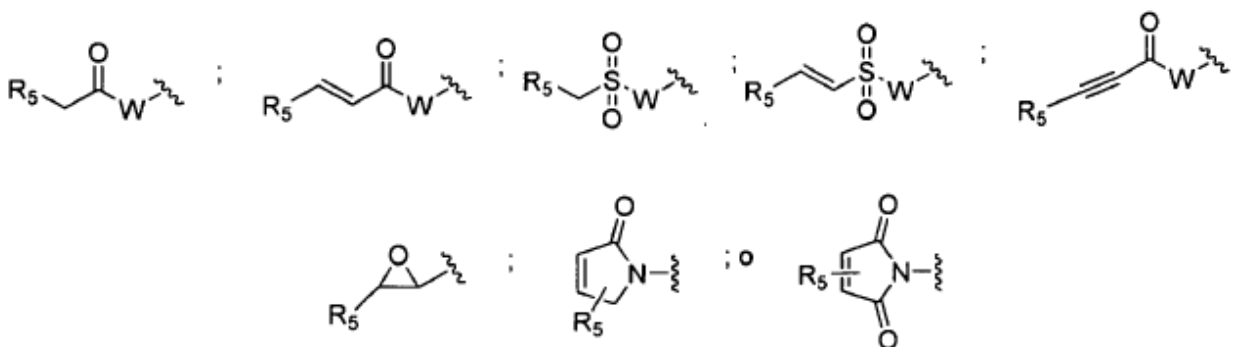
R_6 es H o alquilo;

10 el anillo A es fenilo o piridilo;

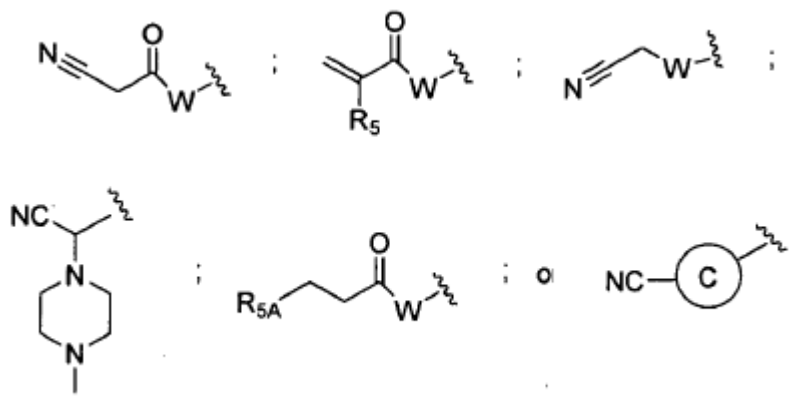
R_A es H, Cl, Br, o CF_3 ;

cada R_1 es independientemente $N(R_3)CO(R_4)$, $C(O)NH(R_3)$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, heteroarilo, carbocíclico, o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente alquilo, hal,



15



cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alqueno, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 R₅, para cada caso, es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

R_{5A}, para cada caso, es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

W, para cada caso, es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

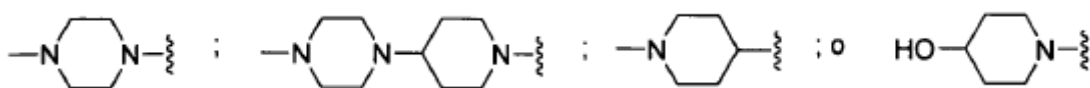
el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

10 n es 1 o 2.

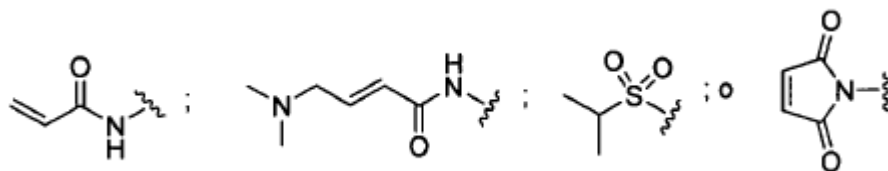
En algunos casos, cada R₁ es independientemente metilo, trifluorometilo, fluorometilo, metoxi, etoxi, ciclohexilo, piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o imidazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos, cada R₁ es independientemente metilo, fluorometilo, metoxi,



15

En algunos casos, cada R₂ es independientemente



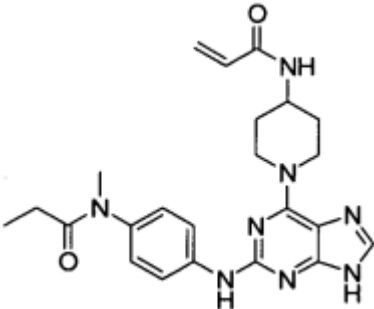
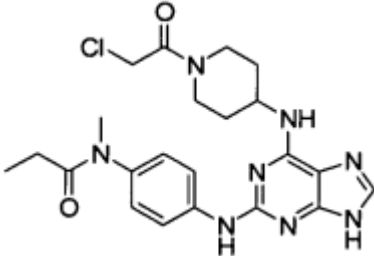
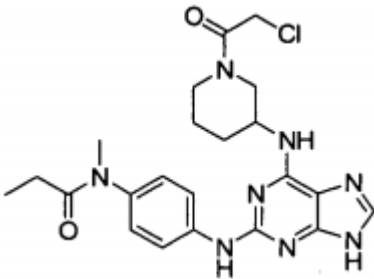
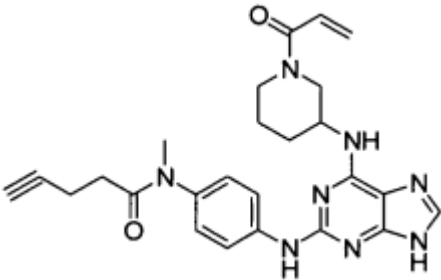
20

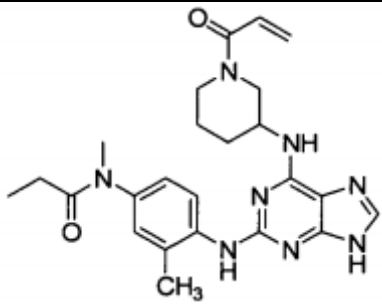
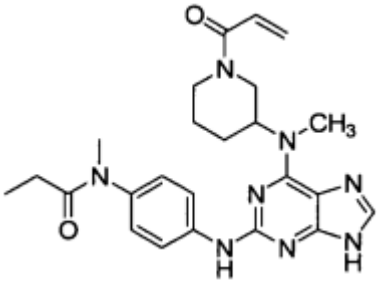
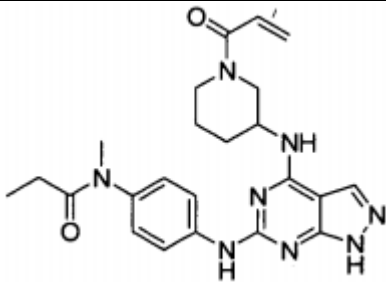
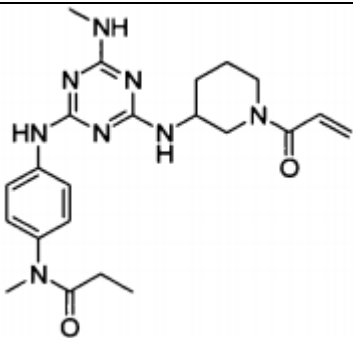
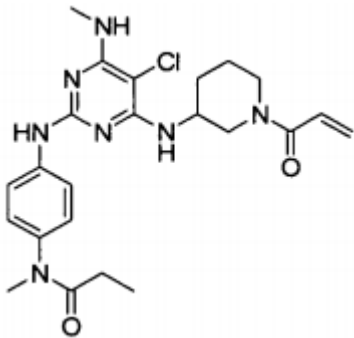
El compuesto puede modificar covalentemente la Cisteína 797 en EGFR, en la que el compuesto exhibe una mayor inhibición de L858R/T790M o Del/T790M EGFR respecto al EGFR de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el compuesto exhibe al menos una inhibición de 3 veces, 5 veces, 10 veces, 25 veces o 50 veces mayor de un mutante de EGFR resistente al fármaco respecto al EGFR de tipo salvaje. En otros casos, el compuesto exhibe una inhibición al menos 100 veces mayor de L858R/T790M o Del/T790M EGFR respecto al EGFR de tipo salvaje.

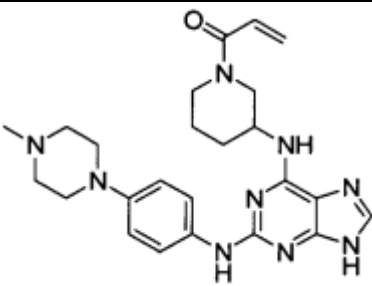
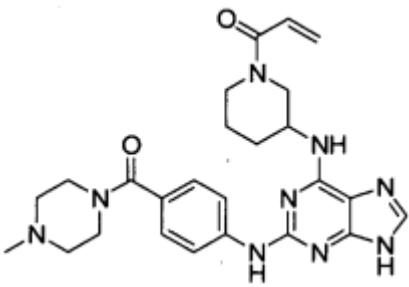
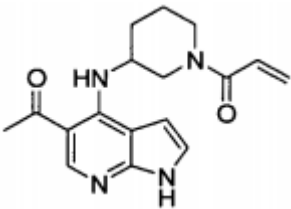
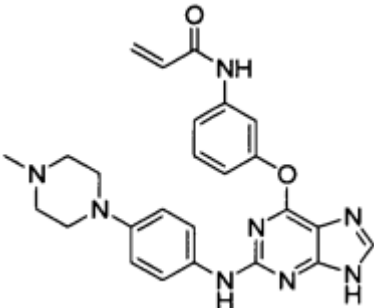
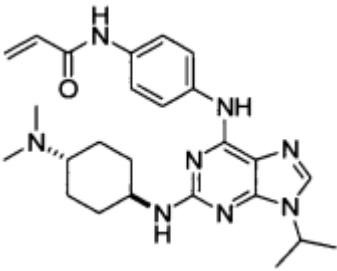
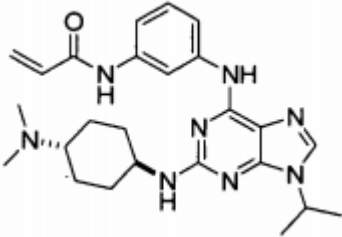
En algunos casos, el compuesto es un compuesto de fórmula I.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona los compuestos 2-1 (WZ 3146), 2-2 (WZ 4002) y 2-15 (WZ 8040), seleccionados de la tabla 2. En este documento se describen los compuestos enumerados en la tabla 1, tabla 2, tabla 3, tabla 4, tabla 5 y tabla 6.

Tabla 1

Número del compuesto	Estructura	Datos físicos ^1H RMN 600 MHz y/o MS (m/z)
1-1		MS m/z : 449.52 (M + 1).
1-2		MS m/z : 471.96 (M + 1).
1-3		MS m/z: 471.96 (M + 1).
1-4		MS m/z : 473.54 (M + 1).

1-5		MS m/z: 463.55 (M + 1).
1-6		MS m/z : 463.55 (M + 1).
1-7		MS m/z: 449.52 (M + 1).
1-8		MS m/z: 439.53 (M + 1).
1-9		MS m/z: 472.98 (M + 1).

1-10		MS m/z : 462.56 (M + 1).
1-11		MS m/z : 490.57 (M + 1).
1-12		MS m/z : 313.37 (M + 1).
1-13		MS m/z : 471.53 (M + 1).
1-14		MS m/z : 463.59 (M + 1).
1-15		MS m/z : 463.59 (M + 1).

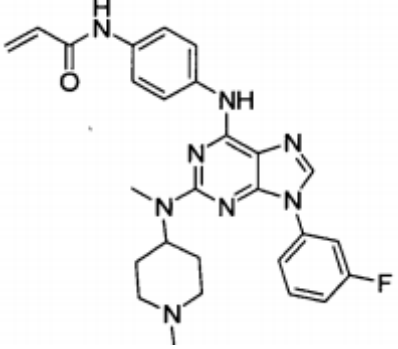
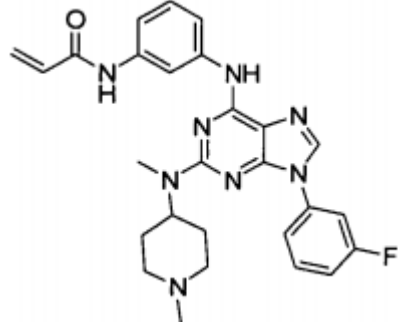
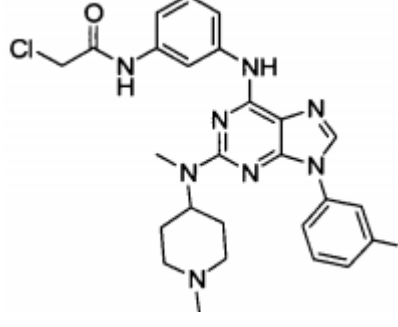
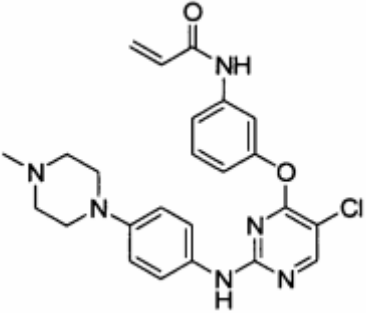
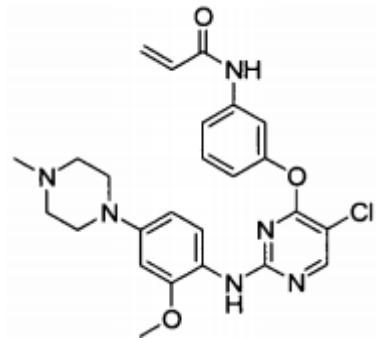
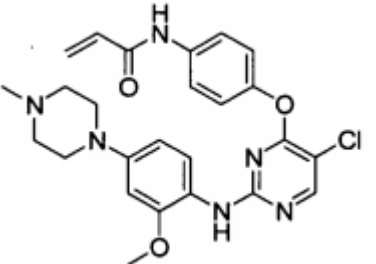
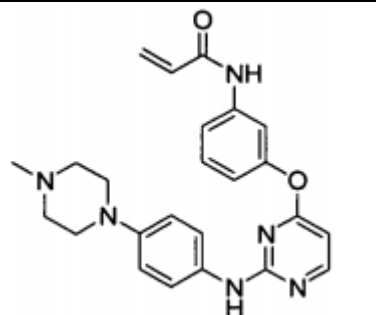
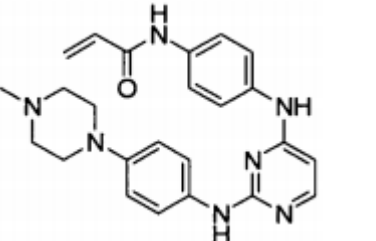
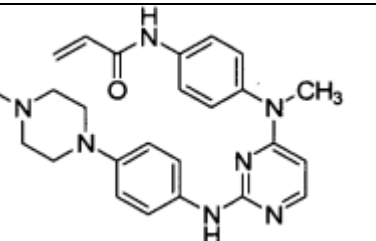
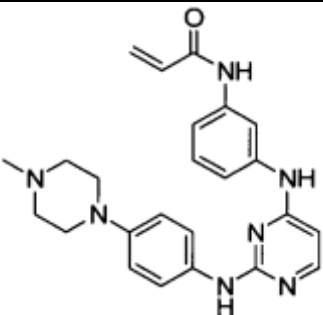
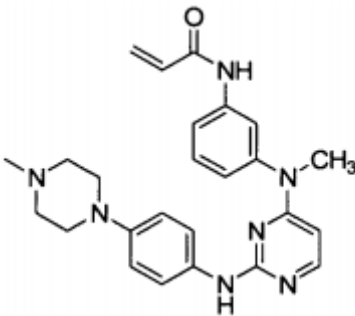
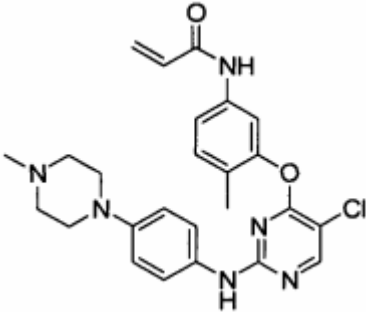
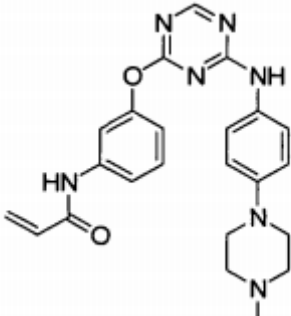
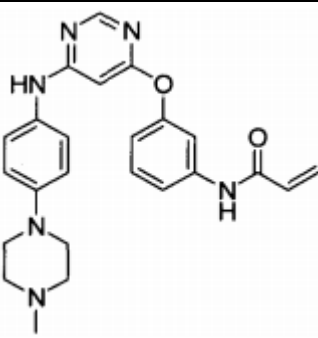
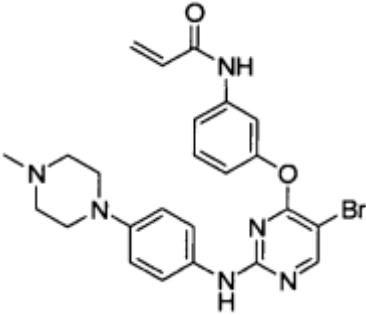
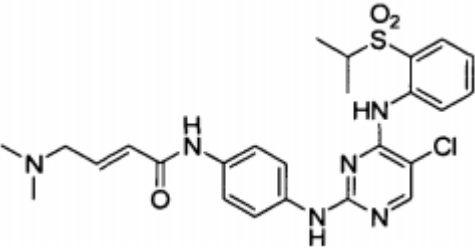
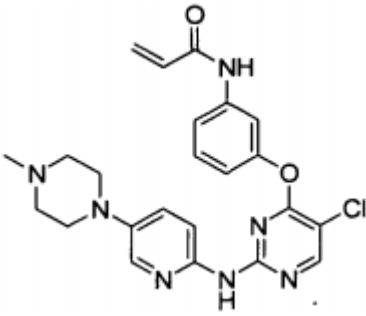
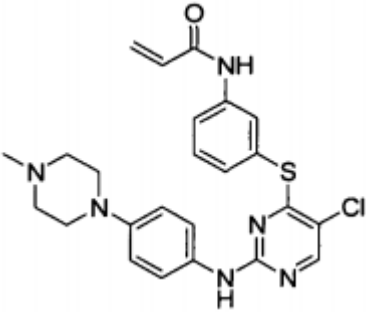
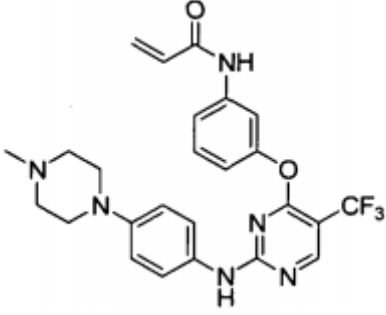
1-16		MS m/z: 501.57 (M + 1).
1-17		MS m/z : 501.57 (M + 1).
1-18		MS m/z : 524 (M + 1).

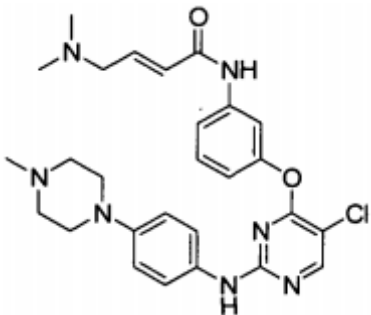
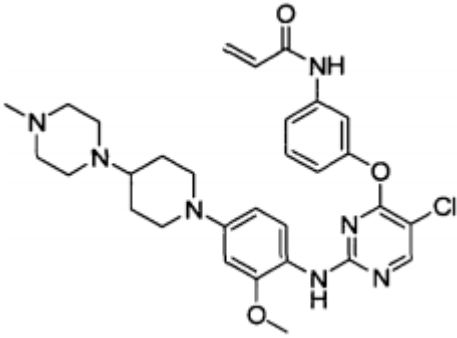
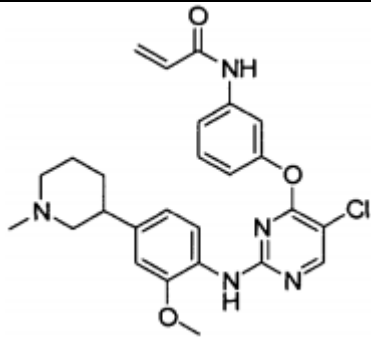
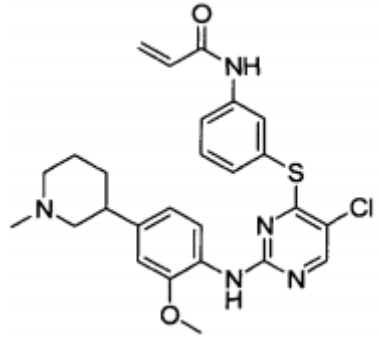
Tabla 2

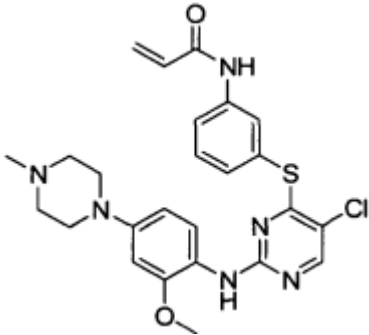
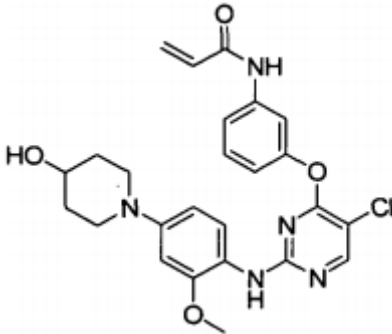
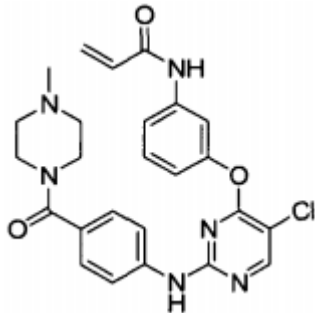
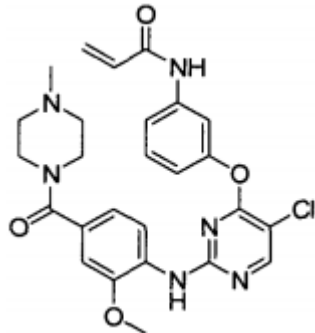
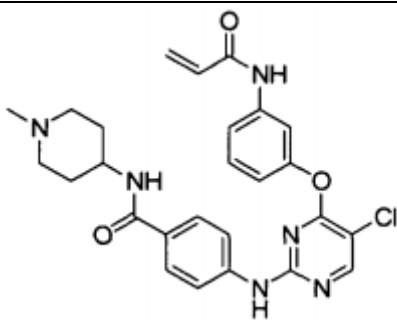
Número del compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN 600 MHz y/o MS (m/z)
2-1		MS m/z: 465.95 (M + 1).

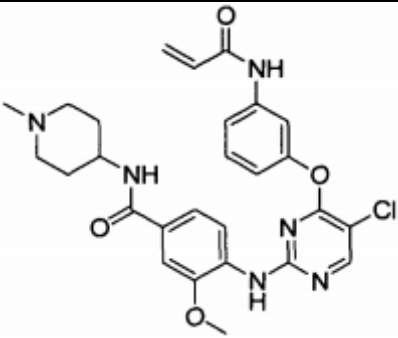
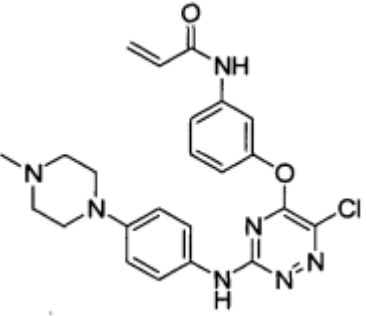
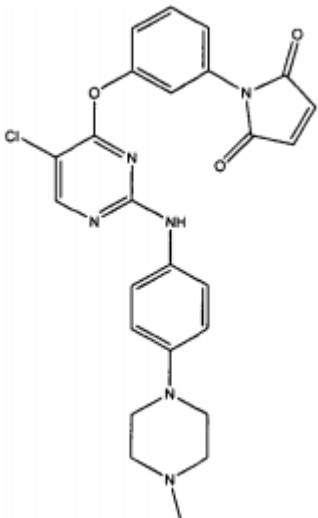
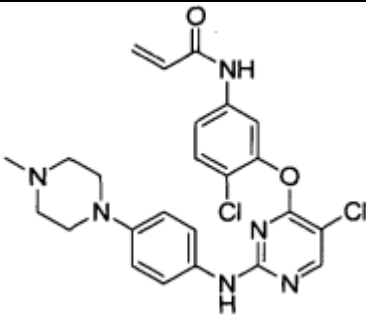
2-2		MS m/z : 495.97 (M + 1).
2-3		MS m/z : 495.97 (M + 1).
2-4		MS m/z: 431.5 (M + 1).
2-5		MS m/z: 430.52 (M + 1).
2-6		MS m/z : 444.54 (M + 1).

2-7		MS m/z: 430.52 (M + 1).
2-8		MS m/z: 444.54 (M + 1).
2-9		MS m/z : 479.97 (M + 1).
2-10		MS m/z : 432.49 (M + 1).
2-11		MS m/z: 431.50 (M + 1).

2-12		MS m/z : 510.39 (M + 1).
2-13		MS m/z : 530.05 (M + 1)
2-14		MS m/z : 466.93 (M + 1).
2-15		MS m/z : 482.01 (M + 1).
2-16		MS m/z : 499.50 (M + 1).

2-17		MS m/z : 523.04 (M + 1).
2-18		MS m/z : 579.10 (M + 1).
2-19		MS m/z : 494.98(M + 1).
2-20		MS m/z: 511.05 (M + 1).

2-21		MS m/z: 512.04 (M + 1).
2-22		MS m/z : 496.96 (M + 1).
2-23		MS m/z: 493.96 (M + 1).
2-24		MS m/z : 523.98 (M + 1).
2-25		MS m/z : 507.98 (M + 1).

2-26		MS m/z : 538.01 (M + 1).
2-27		MS m/z : 466.94 (M + 1).
2-28		MS m/z : 505.97 (M + 1).
2-29		MS m/z : 500.39 (M + 1).

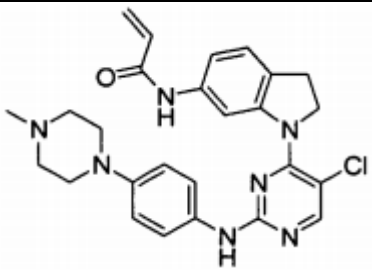
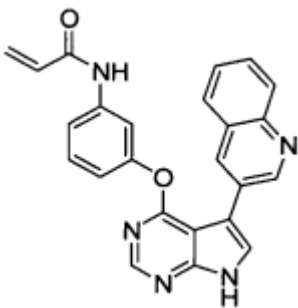
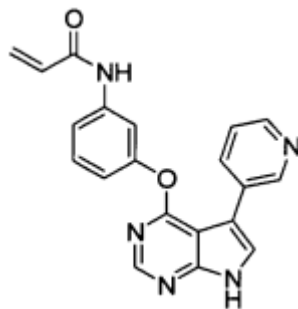
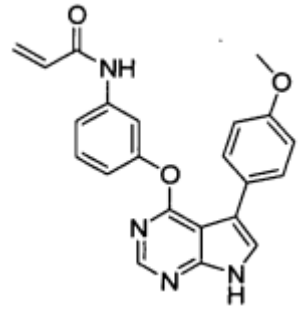
2-30		MS m/z : 490.99 (M + 1).
------	---	--------------------------

Tabla 3

Número del compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN 600 MHz y/o MS (m/z)
3-1		MS m/z : 407.42 (M + 1).
3-2		MS m/z: 357.36 (M + 1).
3-3		MS m/z : 386.40 (M + 1).

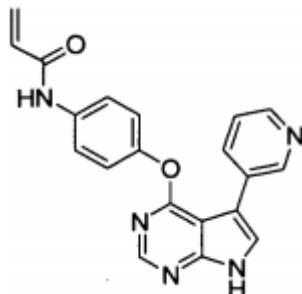
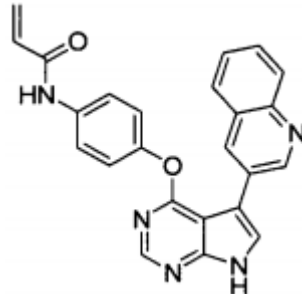
3-4		MS m/z : 357.36 (M + 1).
3-5		MS m/z : 407.42 (M + 1).

Tabla 4

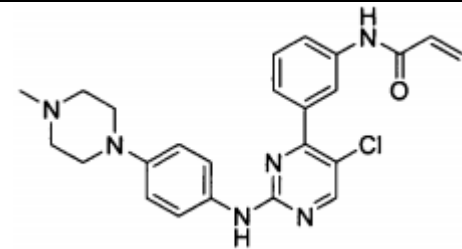
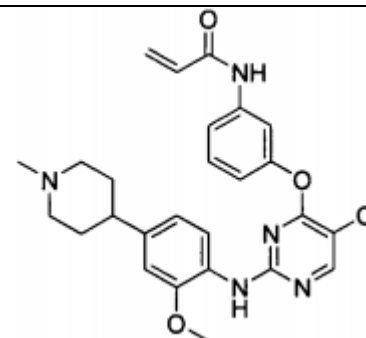
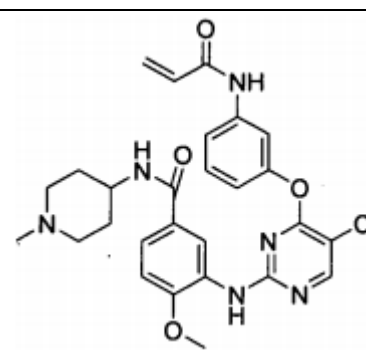
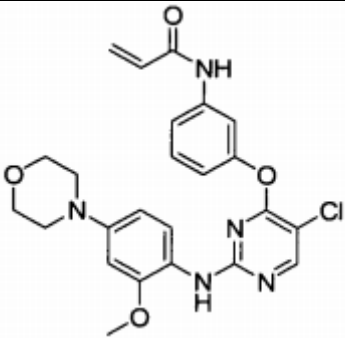
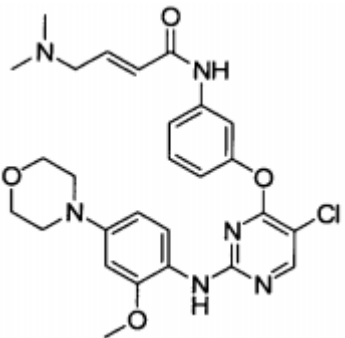
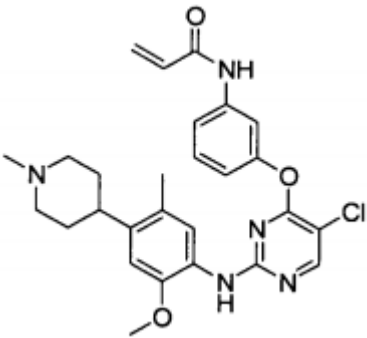
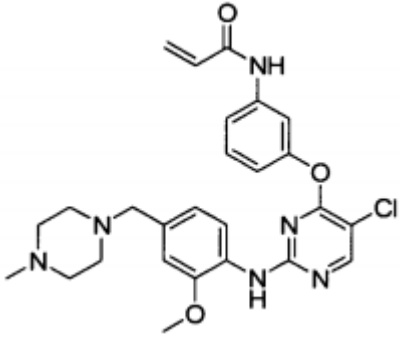
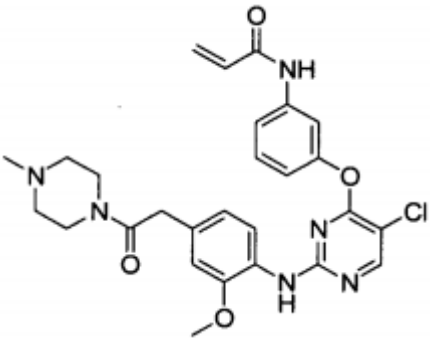
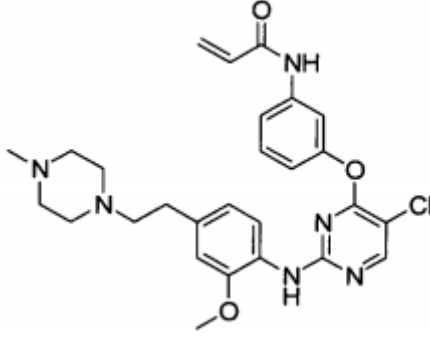
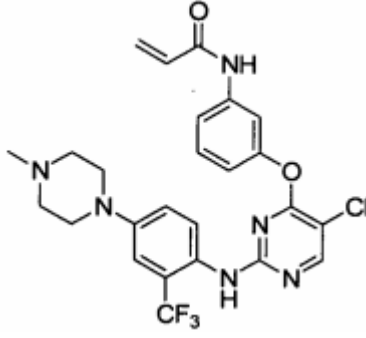
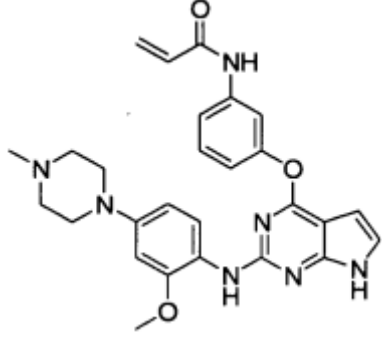
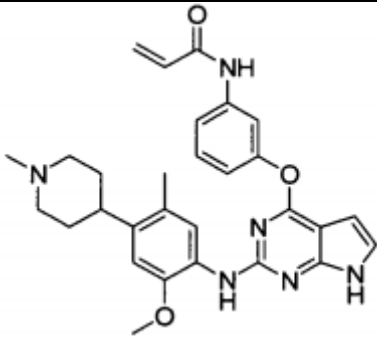
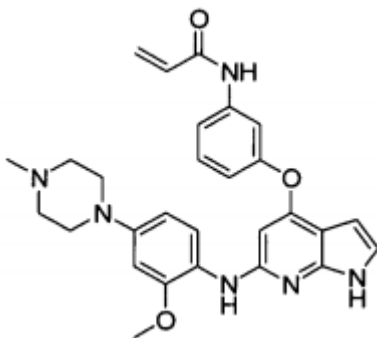
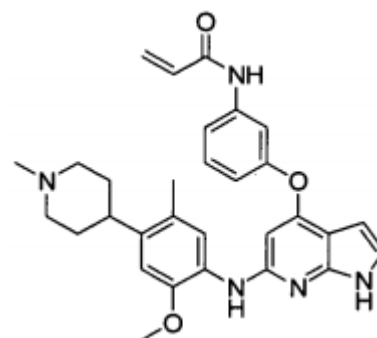
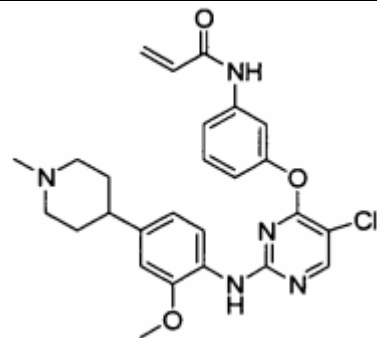
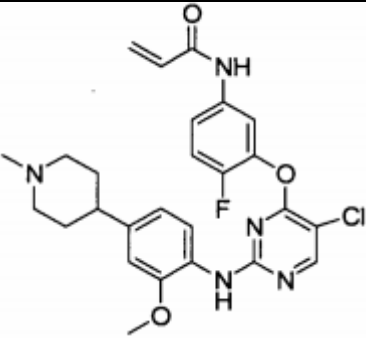
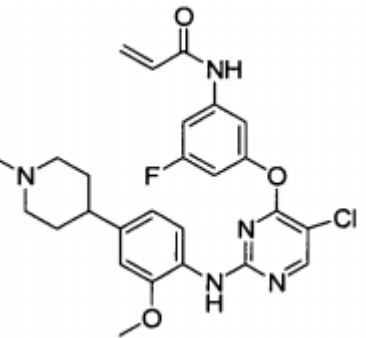
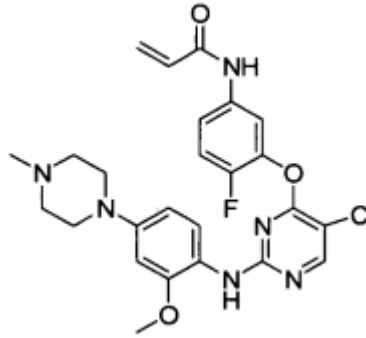
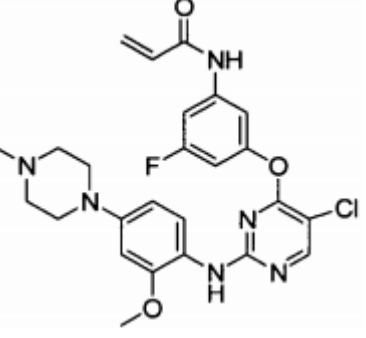
4-1		MS m/z : 449.96 (M + 1).
4-2		MS m/z: 494.99 (M + 1).
4-3		MS m/z : 538.01 (M + 1).

Tabla 5

Número del compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H RMN 600 MHz y/o MS (m/z)
5-1		MS m/z : 482.93 (M + 1).
5-2		MS m/z: 540.02 (M + 1).
5-3		MS m/z: 509.01 (M + 1).
5-4		MS m/z: 510.0 (M + 1).

5-5		MS m/z : 538.01 (M + 1).
5-6		MS m/z : 524.02 (M + 1).
5-7		MS m/z : 533.94 (M + 1).
5-8		MS m/z : 499.56 (M + 1).

5-9		MS m/z: 513.60 (M + 1).
5-10		MS m/z: 499.58 (M + 1)
5-11		MS m/z: 513.60 (M + 1).
5-12		MS m/z : 494.98 (M + 1).

5-13		MS m/z : 512.97 (M + 1).
5-14		MS m/z : 512.97 (M + 1).
5-15		MS m/z: 513.96 (M + 1).
5-16		MS m/z: 513.96 (M + 1).

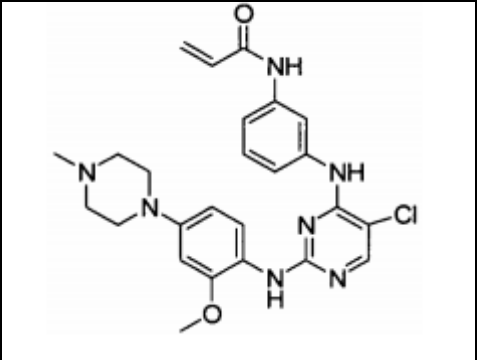
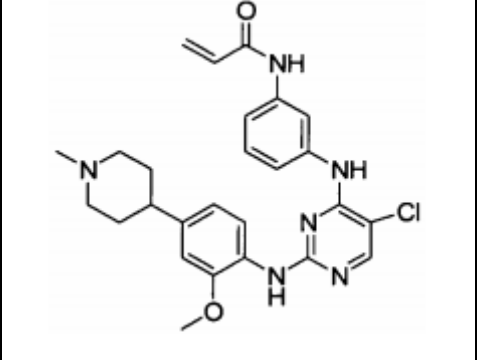
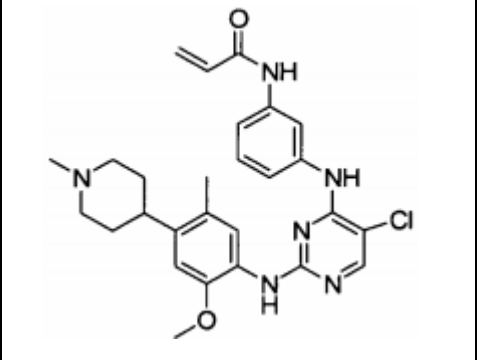
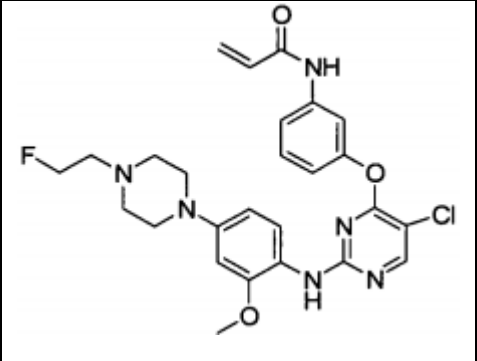
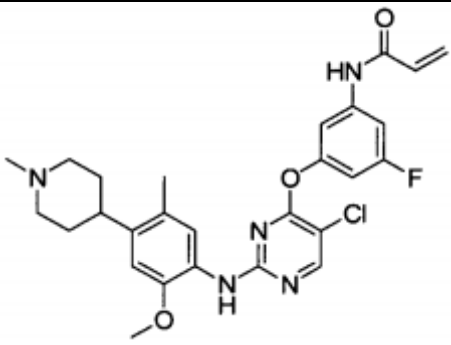
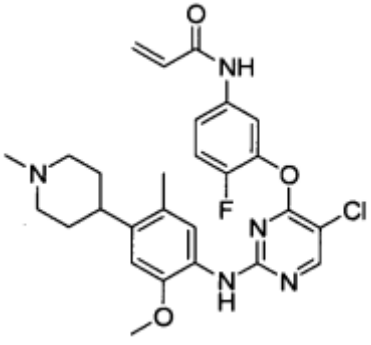
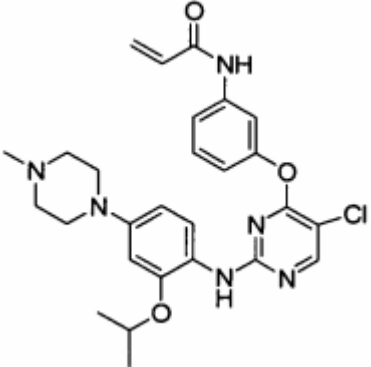
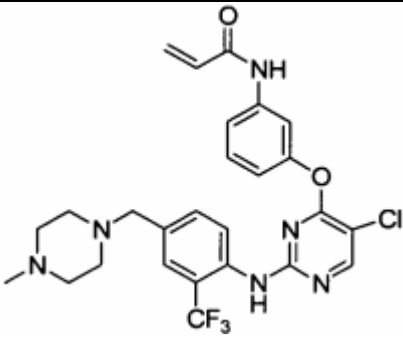
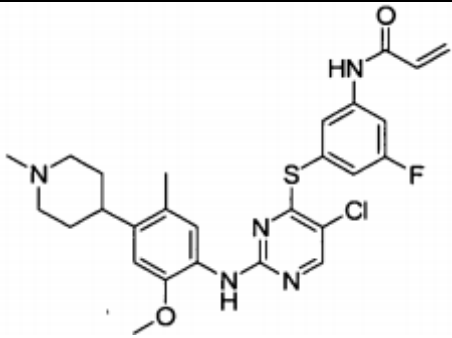
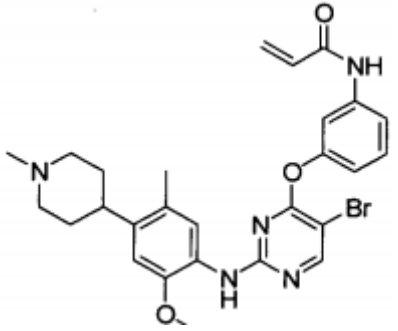
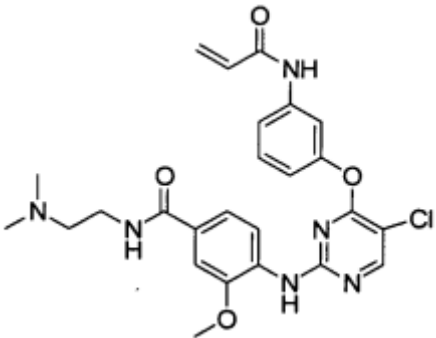
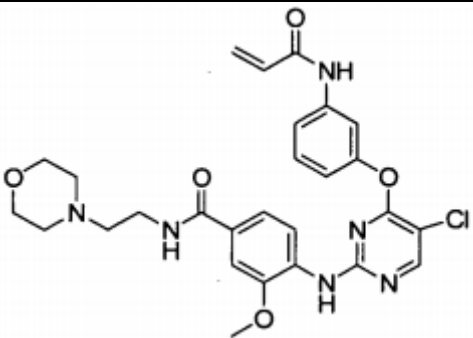
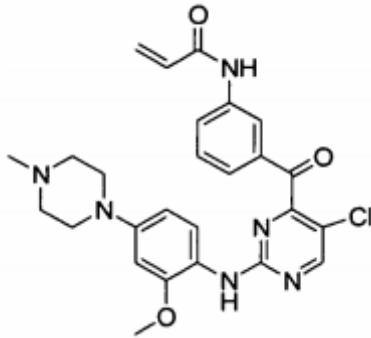
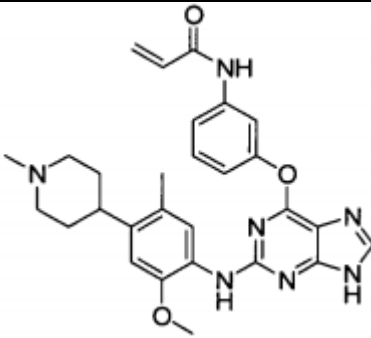
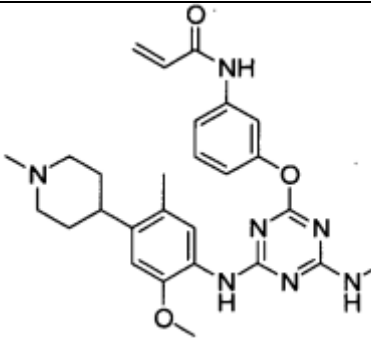
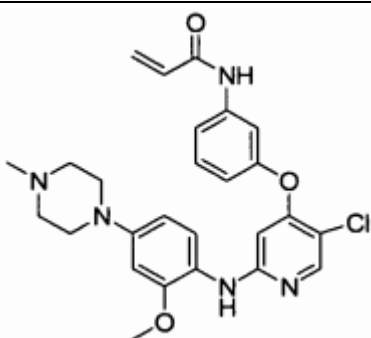
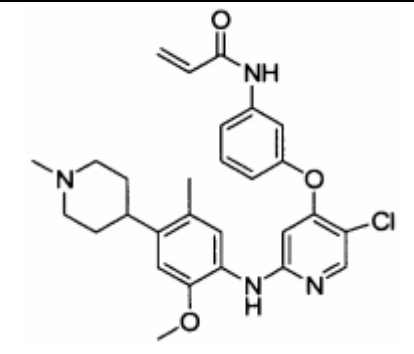
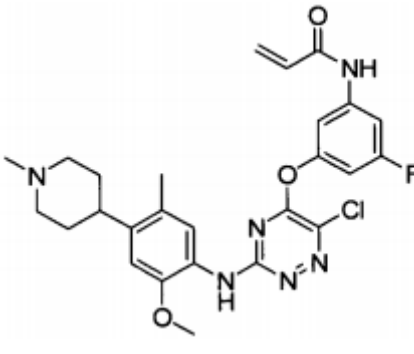
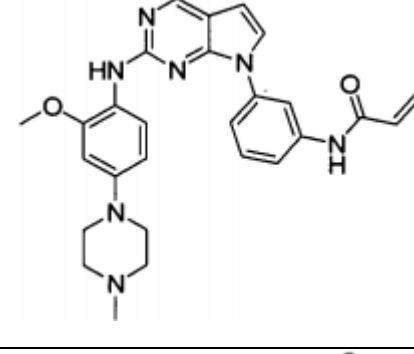
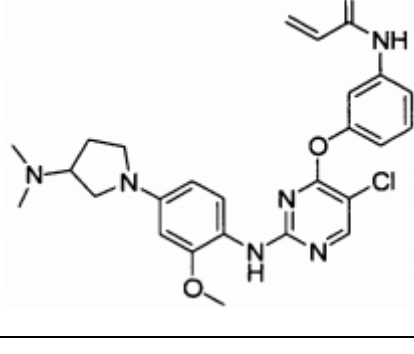
5-17		MS m/z : 494.99 (M + 1).
5-18		MS m/z: 494.00 (M + 1).
5-19		MS m/z: 508.03 (M + 1).
5-20		MS m/z : 527.99 (M + 1).

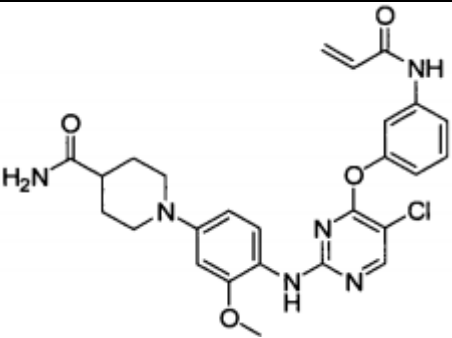
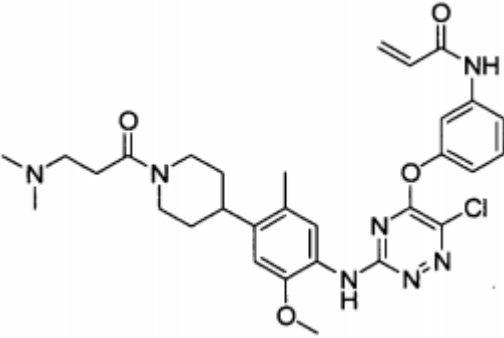
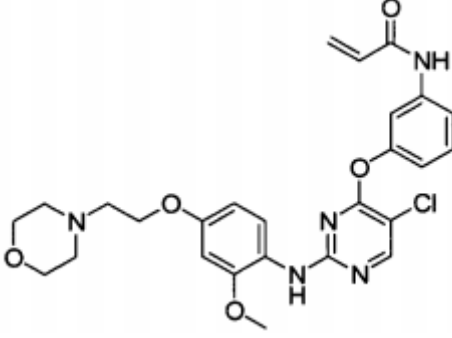
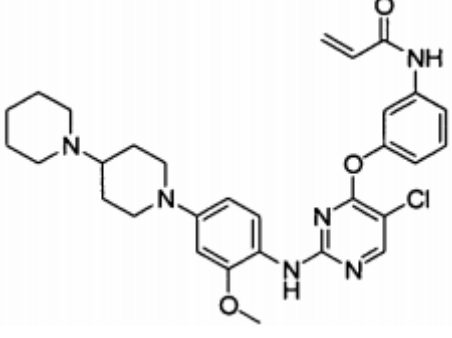
Tabla 6

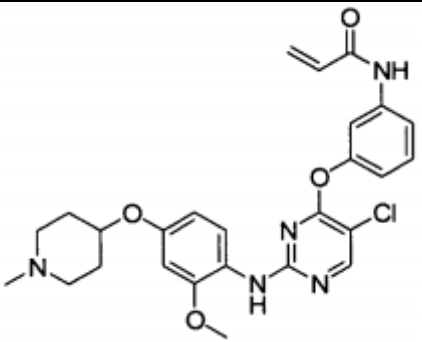
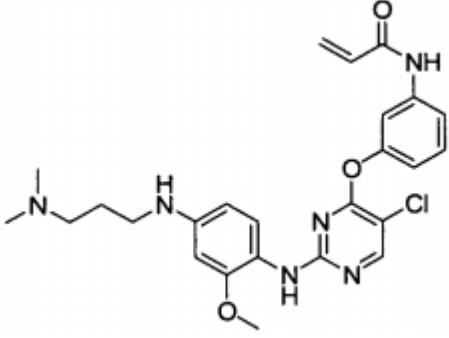
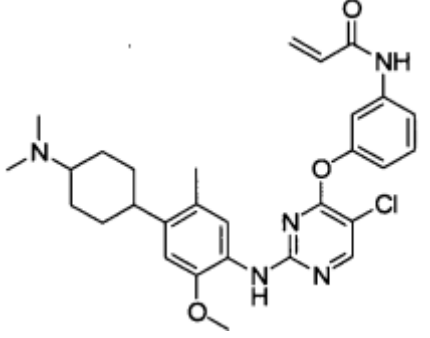
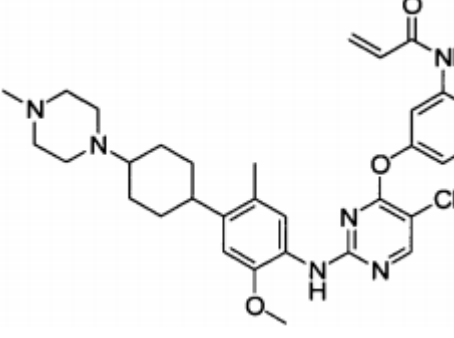
6-1		MS m/z : 527.00 (M + 1).
6-2		MS m/z : 527.00 (M + 1).
6-3		MS m/z : 524.0 (M + 1).
6-4		MS m/z : 547.9(M + 1).

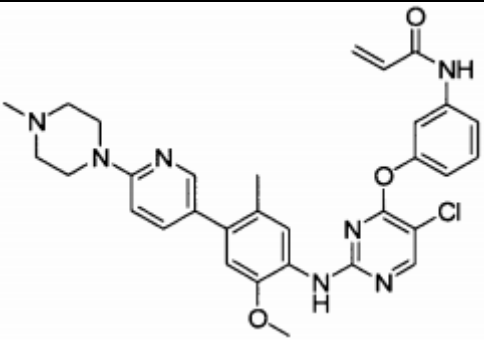
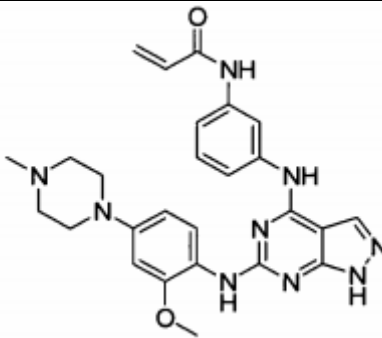
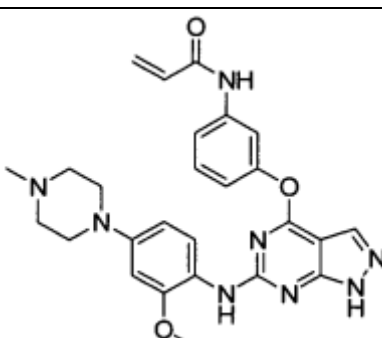
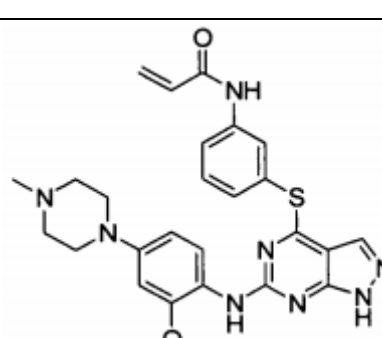
6-5		MS m/z: 543.0 (M + 1).
6-6		MS m/z: 553.4 (M + 1)
6-7		MS m/z : 511.9 (M + 1).
6-8		MS m/z : 554.0 (M + 1).

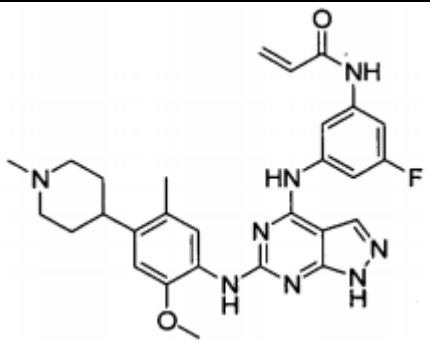
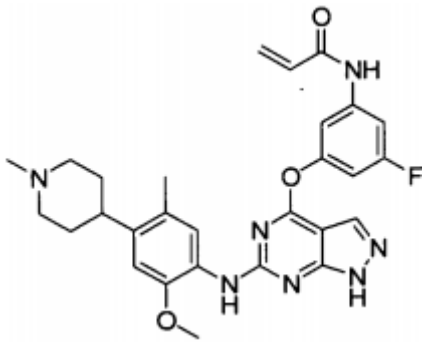
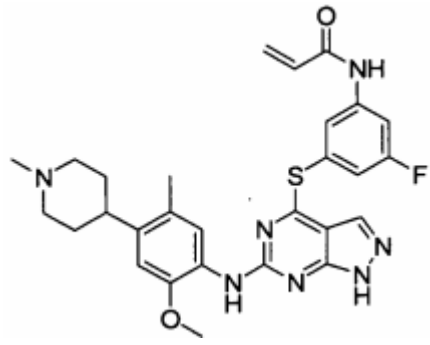
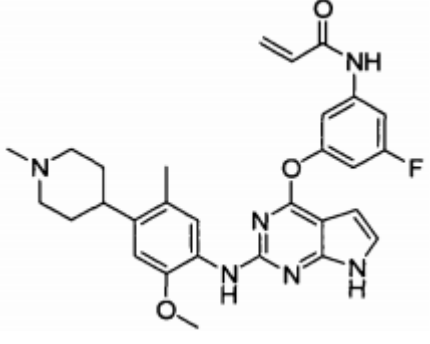
6-9		MS m/z : 507.98 (M + 1).
6-10		MS m/z: 514.6 (M + 1).
6-11		MS m/z : 504.6 (M + 1).
6-12		MS m/z: 494.9 (M + 1).

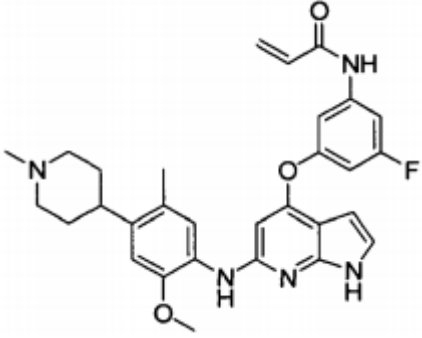
6-13		MS m/z : 508.02 (M + 1).
6-14		MS m/z: 527.9 (M + 1).
6-15		MS m/z: 484.5 (M + 1).
6-16		MS m/z: 510.0 (M + 1).

6-17		MS m/z : 523.9 (M + 1).
6-18		MS m/z: 595.1 (M + 1).
6-19		MS m/z : 526.9(M + 1).
6-20		MS m/z : 564.1 (M + 1).

6-21		MS m/z: 510.9 (M + 1).
6-22		MS m/z : 497.9 (M + 1).
6-23		MS m/z : 537.1 (M + 1).
6-24		MS m/z: 592.1 (M + 1)

6-25		MS m/z: 586.2 (M + 1).
6-26		MS m/z: 500.5 (M + 1).
6-27		MS m/z: 501.5 (M + 1).
6-28		MS m/z: 517.6 (M + 1).

6-29		MS m/z: 531.6 (M + 1).
6-30		MS m/z : 532.6 (M + 1).
6-31		MS m/z: 548.6 (M + 1).
6-32		MS m/z: 531.6 (M + 1).

6-33		MS m/z : 530.6 (M + 1).
------	--	-------------------------

En este documento se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un éster, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describe en este documento un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la actividad de EGFR seleccionada de uno o más compuestos de fórmula I, e instrucciones para su uso en el tratamiento del cáncer.

También se describe en este documento un procedimiento del procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula I.

La síntesis de los compuestos descritos en este documento se puede encontrar en los ejemplos a continuación.

También se describe en este documento un procedimiento de preparación de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en este documento usando cualquiera, o combinación de, reacciones delineadas en este documento. El procedimiento puede incluir el uso de uno o más compuestos intermedios o reactivos químicos delineados en este documento.

Otro aspecto es un compuesto marcado isotópicamente de cualquiera de las fórmulas delineadas en este documento. Tales compuestos tienen uno o más átomos de isótopos que pueden ser o no radioactivos (por ejemplo, ^3H , ^2H , ^{14}C , ^{13}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{32}P , ^{125}I y ^{131}I) introducidos en el compuesto. Tales compuestos son útiles para estudios de metabolismo de fármacos y diagnósticos, así como aplicaciones terapéuticas.

Un compuesto descrito en este documento se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, las formas de sal de los compuestos descritos en este documento se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o compuestos intermedios.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos descritos en este documento se pueden preparar a partir de la sal de adición de base o la sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto descrito en este documento en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una base apropiada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto descrito en este documento en una forma de sal de adición de base se puede convertir en el correspondiente ácido libre mediante el tratamiento con un ácido apropiado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los derivados de profármacos de los compuestos descritos en este documento se pueden preparar por procedimientos conocidos para los expertos en el arte (por ejemplo, para más detalles, véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente de carbamilación apropiado (por ejemplo, 1,1 - aciloxialquilcarbamoclorhidrato, para-nitrofenil carbonato o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos descritos en este documento se pueden preparar por medios conocidos para los expertos en el arte. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3.sup.rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos descritos en este documento se pueden preparar, o formar convenientemente, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de compuestos se pueden preparar convenientemente por recristalización en una mezcla de solvente acuoso/orgánico, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los ácidos y bases útiles en los procedimientos de la presente son conocidos en la técnica. Los catalizadores ácidos son cualquier producto químico ácido, que puede ser inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánico (por ejemplo, ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio) en la naturaleza. Los ácidos son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier sustancia química básica, que puede ser inorgánica (por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio) u orgánica (por ejemplo, trietilamina, piridina) en la naturaleza. Las bases son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

Además, algunos de los compuestos de esta invención tienen uno o más enlaces dobles, o uno o más centros asimétricos. Tales compuestos se pueden presentar como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas y formas isoméricas dobles cis o trans o E o Z, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) - o (S) -, o como (D) - o (L) - para aminoácidos. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución se puede llevar a cabo en presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante una combinación de estas técnicas que son conocidas para los expertos en el arte. Se pueden encontrar más detalles sobre las resoluciones en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Los compuestos de esta invención también se pueden representar en formas tautoméricas múltiples, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en este documento (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede dar como resultado alquilación en sitios múltiples, la invención incluye expresamente todos esos productos de reacción). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en este documento se selecciona solo por conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; de este modo, un doble enlace carbono-carbono representado en este documento arbitrariamente como trans puede ser cis, trans, o una mezcla de los dos en cualquier proporción. Todas las formas isómeras de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en este documento están expresamente incluidas en la presente invención.

Los compuestos sintetizados se pueden separar de una mezcla de reacción y purificar adicionalmente mediante un procedimiento tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta resolución o recristalización. Como puede apreciar el experto en la materia, serán evidentes otros procedimientos de síntesis de los compuestos de las fórmulas en este documento para los expertos en el arte. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis se pueden realizar en una secuencia u orden alternativa para dar los compuestos deseados. Además, los solventes, temperaturas, duraciones de reacción, etc. delineados en la presente memoria son sólo con fines de ilustración y un experto en el arte reconocerá que la variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos puenteados deseados de la presente invención. Las transformaciones de la química de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en este documento son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

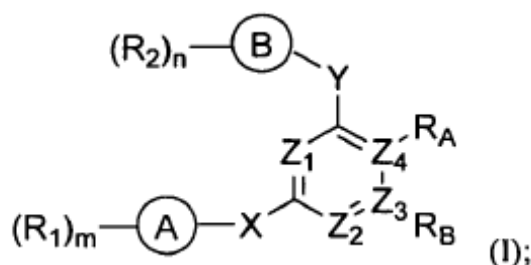
Los compuestos de esta invención se pueden modificar añadiendo diversas funcionalidades a través de cualquier medio de síntesis delineado en este documento para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Los compuestos de la invención se definen en este documento por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto por una estructura química como por un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en este documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La expresión de una realización para una variable en este documento incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier otra forma de realización o partes de esta.

Métodos de la invención

También se describe en este documento un procedimiento de inhibición de una quinasa, que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de fórmula I



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5 en la que,

Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR_5 ; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

X es O, S, o NR_6 ;

Y está ausente, CO, O, S, o NR_6 ;

10 cada R_6 es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

15 R_A es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

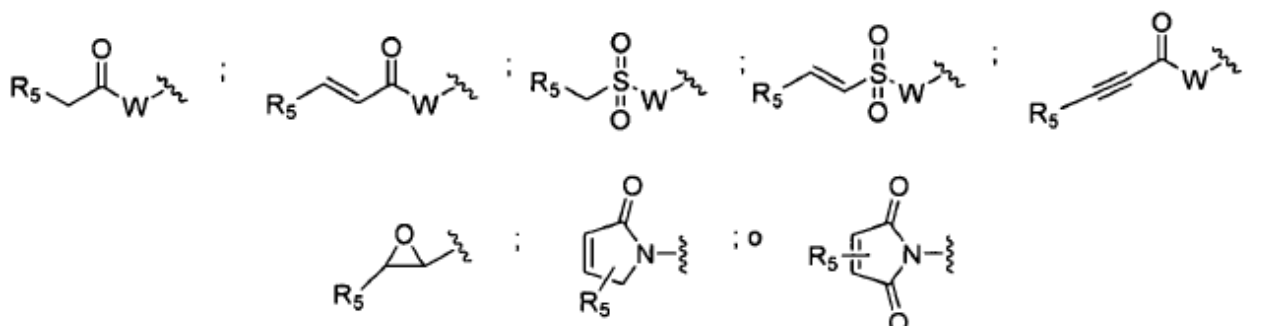
R_B es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

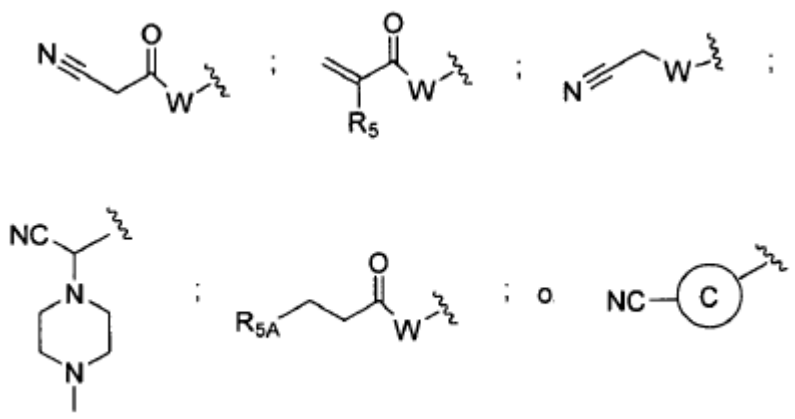
20 o R_A y R_B , junto con los átomos al que están unidos a cada uno, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_1 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $N(R_3)SO_2(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, CO_2H , $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(R_3)$, $C(O)N(R_3)(R_4)$, SO_2R_3 , SOR_3 , SR_3 , $SO_2NR_3R_4$, $SONR_3R_4$, OR_3 , ciano, nitro, hal, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

25 o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R_1 pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,





cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

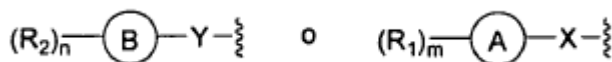
cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



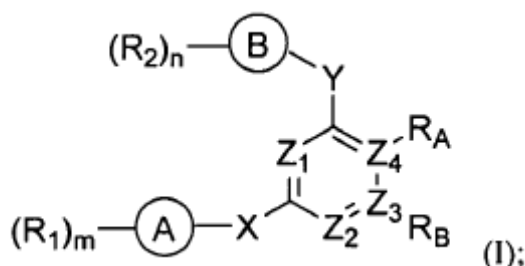
puede estar ausente.

En algunos casos, el procedimiento como se describe anteriormente usa el compuesto es un compuesto de fórmula II-a, II-b, IIc, III, IV, V, VI, o VII. En algunos casos, el procedimiento como se describe anteriormente usa un compuesto seleccionado de los compuestos en las tablas 1-6. En algunos casos, el compuesto es WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

En algunos casos, la quinasa comprende un residuo de cisteína.

En algunos casos, el residuo de cisteína se encuentra en o cerca de la posición equivalente a Cys 797 en EGFR, incluida dicha posición en Jak3, Blk, Bmx, Btk, HER2 (ErbB2), HER4 (ErbB4), Itk, Tec, y Txk.

Se describe en este documento un procedimiento de inhibición de una quinasa en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de fórmula I



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que,

Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR_5 ; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

5 X es O, S, o NR_6 ;

Y está ausente, CO, O, S, o NR_6 ;

cada R_6 es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

10 el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

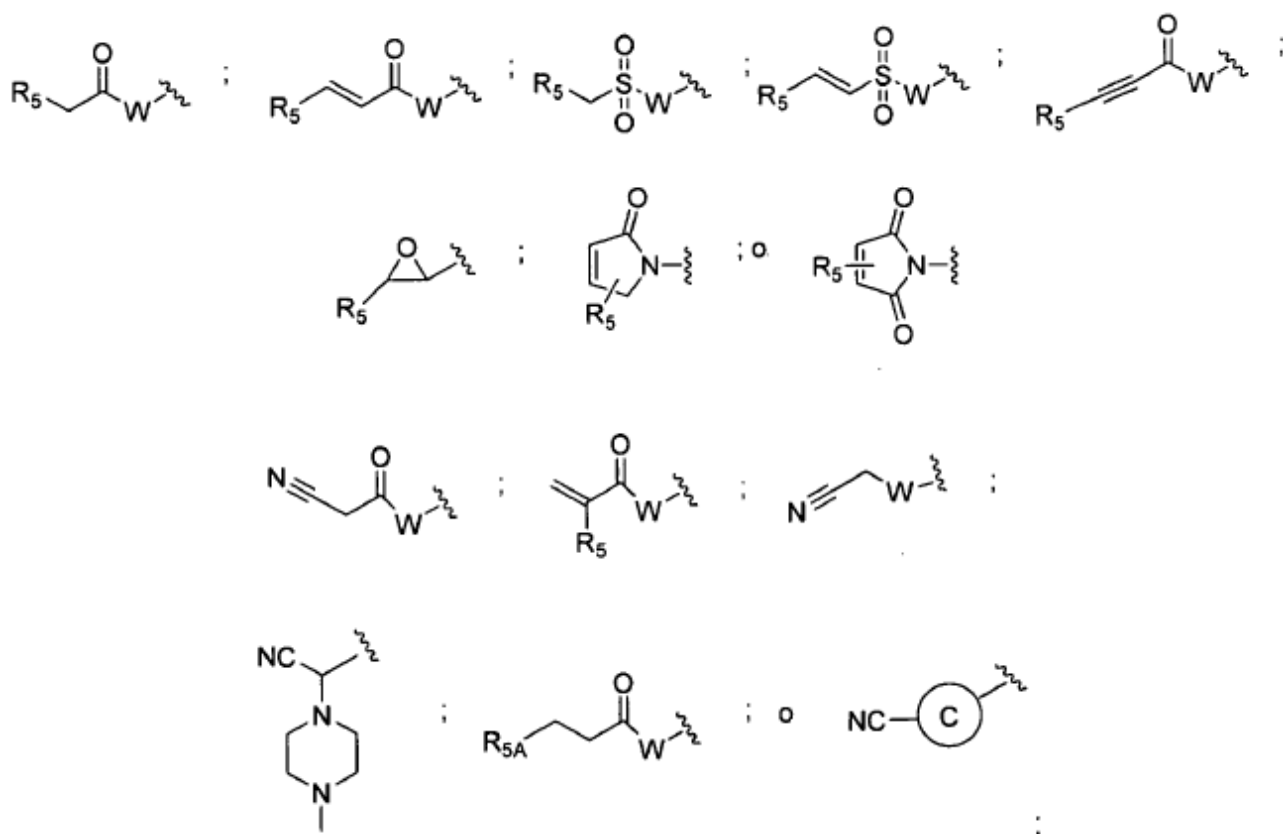
15 R_B es H, hal, OH, NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

o R_A y R_B , junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

20 cada R_1 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $N(R_3)SO_2(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, CO_2H , $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(R_3)$, $C(O)N(R_3)(R_4)$, SO_2R_3 , SOR_3 , SR_3 , $SO_2NR_3R_4$, $SONR_3R_4$, OR_3 , ciano, nitro, hal, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R_1 pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

25 cada R_2 es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,



cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alqueno, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

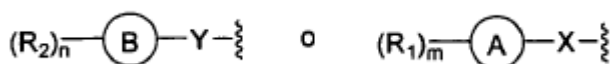
cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

10 n es 0, 1 o 2;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



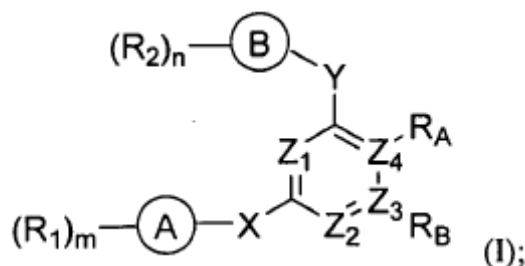
puede estar ausente.

15 En algunos casos, el procedimiento como se describe anteriormente usa un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII. El compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6 o puede ser WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

La quinasa puede comprender un residuo de cisteína.

20 El residuo de cisteína puede estar localizado en o cerca de la posición equivalente a Cys 797 en EGFR, incluyendo tales posiciones en Jak3, Blk, Bmx, Btk, HER2 (ErbB2), HER4 (ErbB4), Itk, Tec, y Txk.

También se describe en este documento un procedimiento de inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de fórmula I



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5 en la que,

Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR_5 ; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

X es O, S, o NR_6 ;

Y está ausente, CO, O, S, o NR_6 ;

10 cada R_6 es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

15 R_A es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

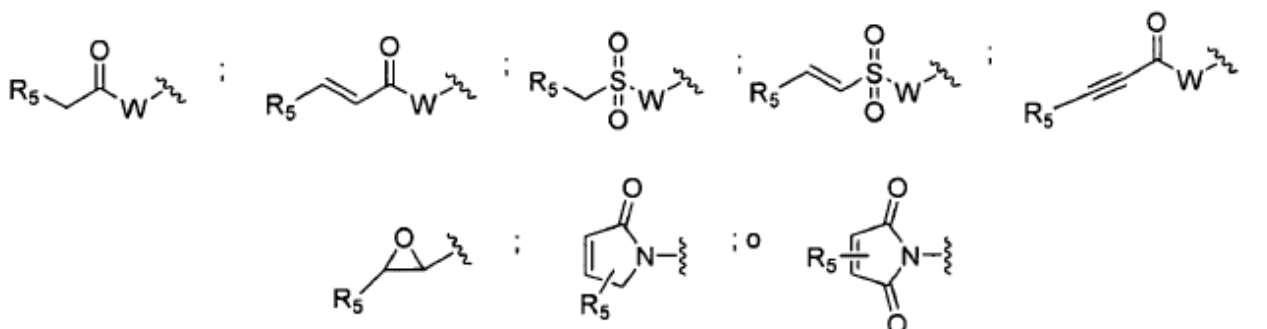
R_B es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

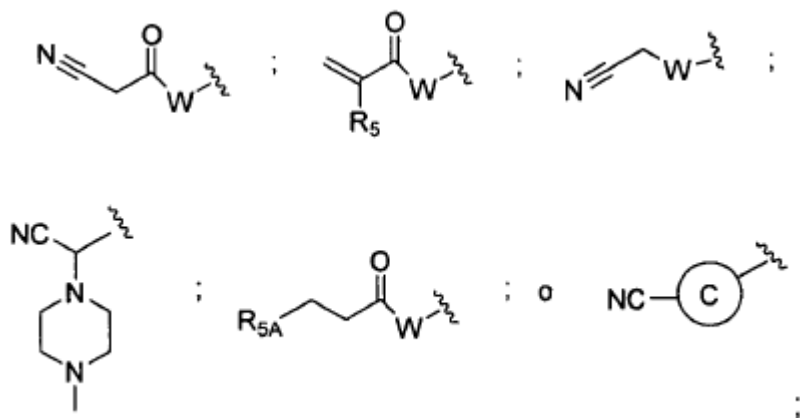
20 o R_A y R_B , junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_1 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $N(R_3)SO_2(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, CO_2H , $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(R_3)$, $C(O)N(R_3)(R_4)$, SO_2R_3 , SOR_3 , SR_3 , $SO_2NR_3R_4$, $SONR_3R_4$, OR_3 , ciano, nitro, hal, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

25 o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R_1 pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,





cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

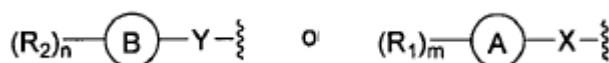
cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

10 n es 0, 1 o 2;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de

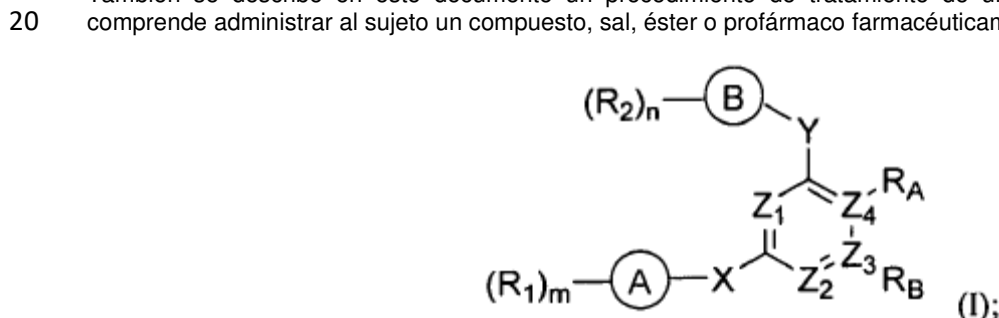


puede estar ausente.

15 En algunos casos, la invención proporciona un procedimiento como se describió anteriormente en el que el compuesto es un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII.

En algunos casos, el EGFR es una quinasa Her.

La invención proporciona WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040 para uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto. También se describe en este documento un procedimiento de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto, sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR_5 ; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

X es O, S, o NR_6 ;

Y está ausente, CO, O, S, o NR_6 ;

5 cada R_6 es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

10 R_A es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

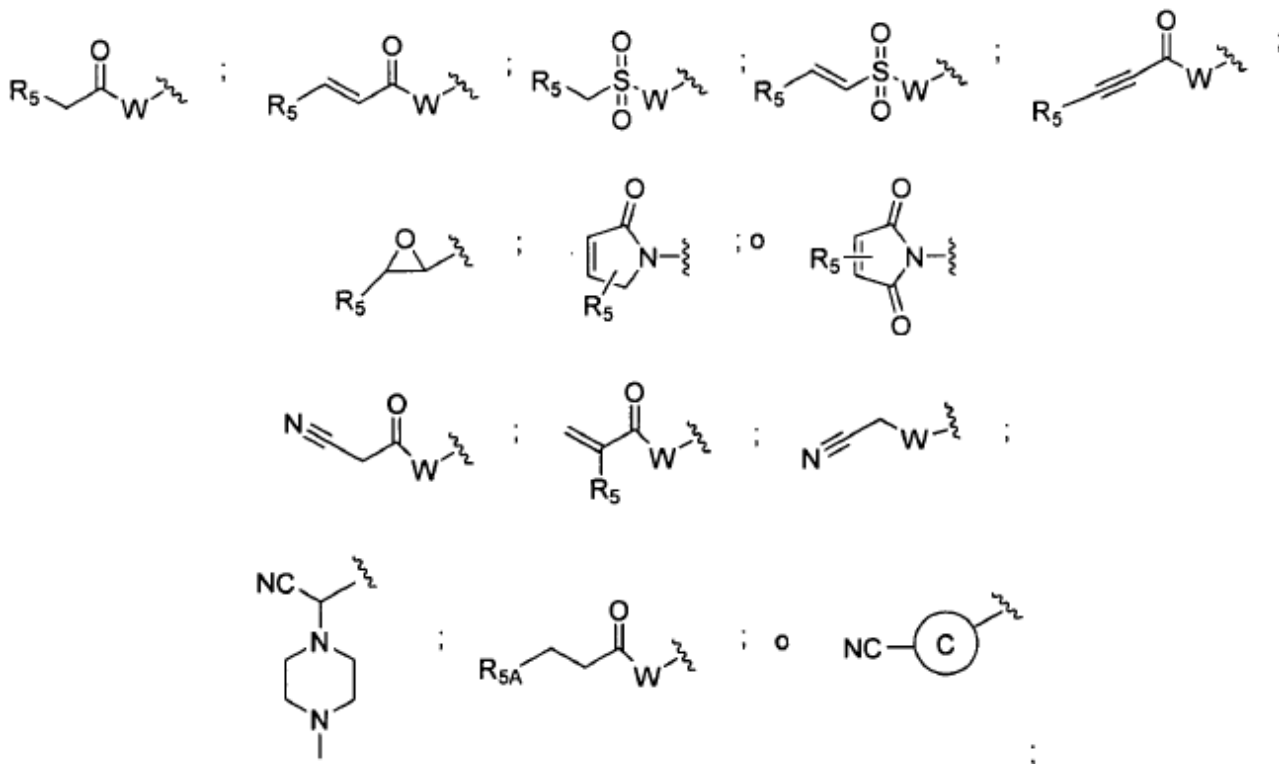
R_B es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

15 o R_A y R_B , junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_1 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $N(R_3)SO_2(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, CO_2H , $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(R_3)$, $C(O)N(R_3)(R_4)$, SO_2R_3 , SOR_3 , SR_3 , $SO_2NR_3R_4$, $SONR_3R_4$, OR_3 , ciano, nitro, hal, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

20 o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R_1 pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,



cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alqueniilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

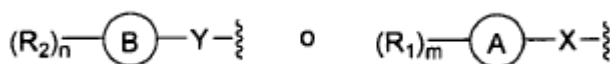
cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2;

10 en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



puede estar ausente.

15 En algunos casos, el procedimiento descrito anteriormente usa un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII. Por ejemplo, el compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6. En ciertas realizaciones, el compuesto es WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

La enfermedad puede estar mediada por una quinasa.

La quinasa puede comprender un residuo de cisteína.

20 El residuo de cisteína puede estar localizado en o cerca de la posición equivalente a Cys 797 en EGFR, que incluye Jak3, Blk, Bmx, Btk, HER2 (ErbB2), HER4 (ErbB4), Itk, Tec, y Txk.

La enfermedad puede estar mediada por EGFR.

En algunos casos, el EGFR es una quinasa Her. En algunos casos, la enfermedad está mediada por HER1, HER2, o HER4.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer.

25 El cáncer puede ser cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemias, linfomas, mielomas y tumores sólidos.

30 En algunos casos, la enfermedad es inflamación, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil y otras afecciones artríticas, lupus eritematoso sistémico (SLE), afecciones relacionadas con la piel, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, neuroinflamación, alergia, dolor, dolor neuropático, fiebre, trastornos pulmonares, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, sarcoidosis pulmonar, asma, silicosis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad

35 cardiovascular, arteriosclerosis, infarto de miocardio (incluidas las indicaciones posteriores al infarto de miocardio), trombosis, insuficiencia cardíaca congestiva, lesión por reperfusión cardíaca, así como complicaciones asociadas con hipertensión y/o insuficiencia cardíaca tal como daño de órganos vasculares, restenosis, cardiomiopatía, accidente cerebrovascular incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, lesión por reperfusión, lesión por reperfusión renal, isquemia, incluyendo accidente cerebrovascular e isquemia cerebral e isquemia resultante de derivación cardíaca/coronaria, trastornos neurodegenerativos, enfermedad hepática y nefritis, afecciones

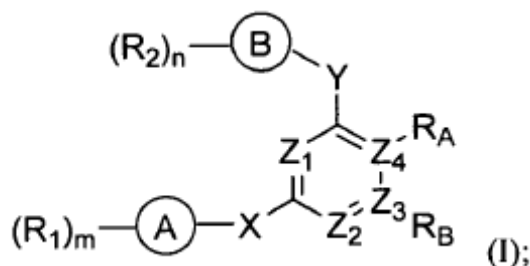
40 gastrointestinales, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedades ulcerosas, úlceras gástricas, infecciones virales y bacterianas, sepsis, shock séptico, sepsis gram negativa, malaria, meningitis, infección por HIV, infecciones oportunistas, caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS), AIDS, ARC (complejo relacionado con el AIDS), neumonía, virus herpes, mialgias debido a infección, influenza, enfermedad autoinmune, reacción de injerto contra huésped y rechazo de aloinjertos, tratamiento de enfermedades de resorción ósea, osteoporosis,

45 esclerosis múltiple, cáncer, leucemia, linfoma, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, neoplasia

derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de células escamosas y basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales en todo el cuerpo, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML) y leucemia promielocítica aguda (APL), angiogénesis que incluye neoplasia, metástasis, trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema nervioso central que tienen un componente inflamatorio o apoptótico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal y neuropatía periférica, linfoma de células B caninas.

En algunos casos, la enfermedad es inflamación, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil y otras afecciones artríticas, lupus eritematoso sistémico (SLE), afecciones relacionadas con la piel, psoriasis, eccema, dermatitis, dolor, trastornos pulmonares, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, sarcoidosis pulmonar, asma, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis, infarto de miocardio (incluidas indicaciones de infarto de miocardio), insuficiencia cardíaca congestiva, lesión por reperfusión cardíaca, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, leucemia, linfoma.

Se describe en este documento un procedimiento de tratamiento de un trastorno mediado por quinasas en un sujeto que comprende: administrar al sujeto identificado como que lo necesita un compuesto, sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente N o CR₅; Z₃ y Z₄ son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z₃ o Z₄ es N; en la que al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ o Z₄ es N;

X es O, S, o NR₆;

Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;

cada R₆ es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

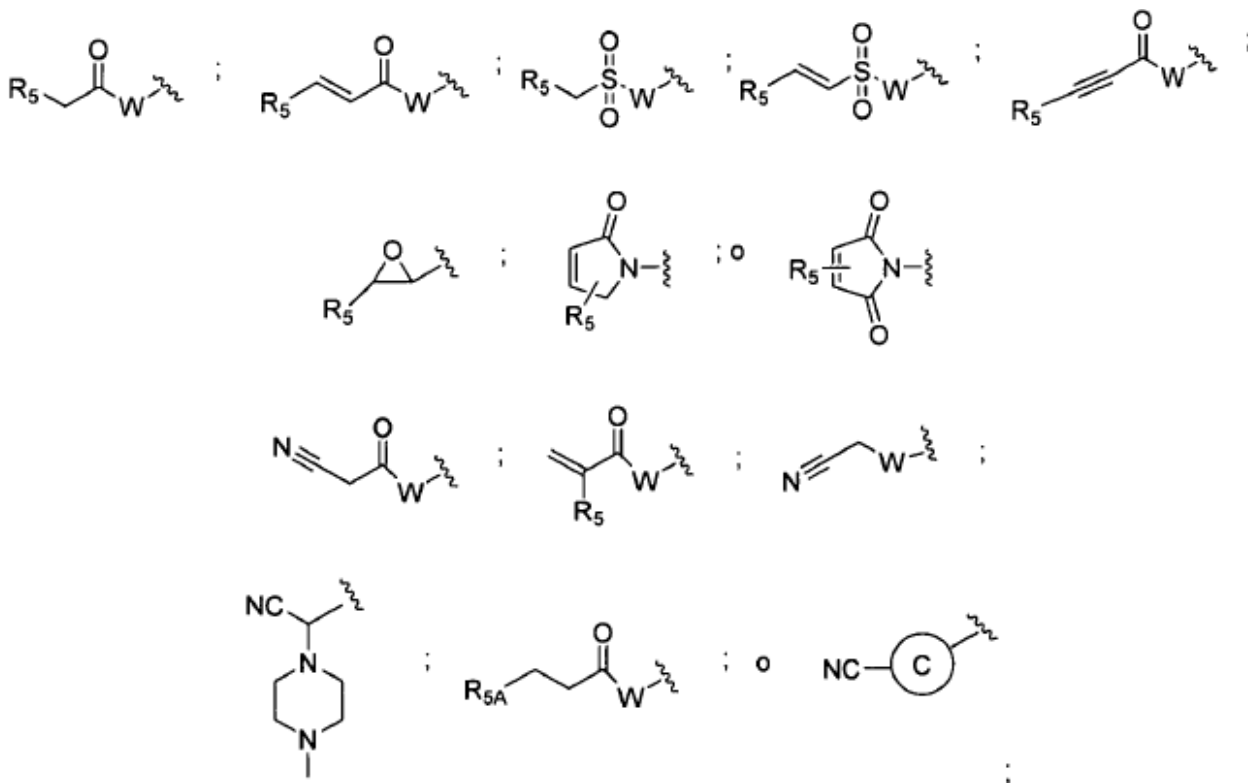
R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

o R_A y R_B, junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R₁ es independientemente NH(R₃), N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), N(R₃)SO₂(R₄), N(R₃)SO(R₄), N(R₃)SO(R₄), CO₂H, C(O)R₃, C(O)OR₃, C(O)NH₂, C(O)NH(R₃), C(O)N(R₃)(R₄), SO₂R₃, SOR₃, SR₃, SO₂NR₃R₄, SONR₃R₄, OR₃, ciano, nitro, hal, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R₁ pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R₂ es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,



5

cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alqueno, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R₅ es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

10 cada R_{5A} es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

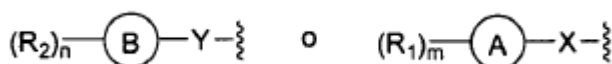
cada W es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2;

15 en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



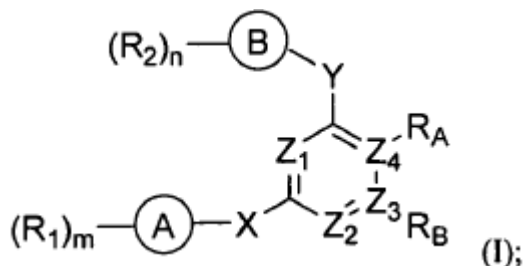
puede estar ausente.

20 En algunos casos, el procedimiento como se describió anteriormente usa un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII. El compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6. El compuesto puede ser, WZ3146, o WZ4002 o WZ8040. El compuesto puede ser un inhibidor de HER1, HER2 o HER4.

El sujeto se puede administrar con un agente terapéutico adicional.

El compuesto y el agente terapéutico adicional se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

También se describe en este documento un procedimiento de tratamiento de una enfermedad en un sujeto, en el que la enfermedad es resistente a una terapia dirigida a EGFR, que comprende administrar al sujeto un compuesto, sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I



5

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR₅; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

10 X es O, S, o NR₆;

Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;

cada R₆ es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

15 el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

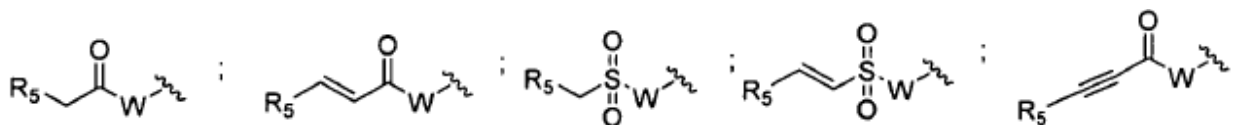
20 R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

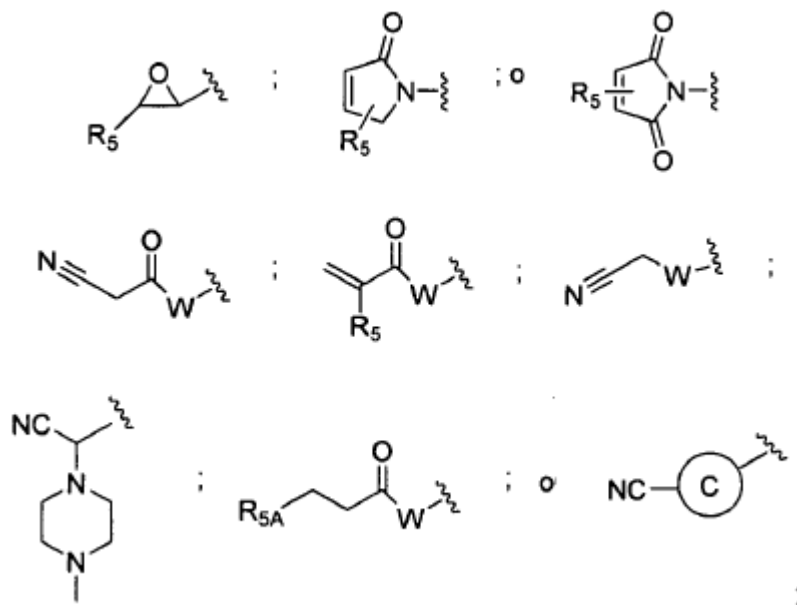
o R_A y R_B , junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

25 cada R₁ es independientemente NH(R₃), N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), N(R₃)SO₂(R₄), N(R₃)SO(R₄), N(R₃)SO(R₄), CO₂H, C(O)R₃, C(O)OR₃, C(O)NH₂, C(O)NH(R₃), C(O)N(R₃)(R₄), SO₂R₃, SOR₃, SR₃, SO₂NR₃R₄, SONR₃R₄, OR₃, ciano, nitro, hal, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R₁ pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

30 cada R₂ es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,





cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

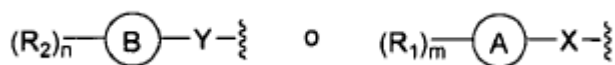
cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



puede estar ausente.

- 15 El procedimiento como se describe anteriormente puede usar un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII. El compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6. El compuesto puede ser WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

La terapia dirigida a EGFR puede comprender el tratamiento con gefitinib, erlotinib, lapatinib, XL-647, HKI-272, BIBW2992, AV-412, CI-1033, PF00299804, BMS 690514, cetuximab, panitumumab o matuzumab.

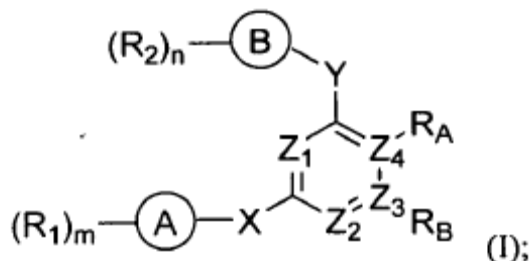
- 20 La enfermedad puede comprender una mutación de EGFR.

La mutación de EGFR puede ser una mutación de resistencia EGFR T790M, T854A o D761Y.

La enfermedad puede ser cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemias, linfomas, mielomas o tumores sólidos.

25

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos WZ 3146, WZ 4002 o WZ 8040 para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto. También se describe en este documento un procedimiento de tratamiento del cáncer en un sujeto, en el que el cáncer comprende tumores activados por EGFR, que comprende administrar al sujeto un compuesto, sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I



5

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente N o CR₅; Z₃ y Z₄ son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z₃ o Z₄ es N; en la que al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ o Z₄ es N;

10 X es O, S, o NR₆;

Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;

cada R₆ es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

15 el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

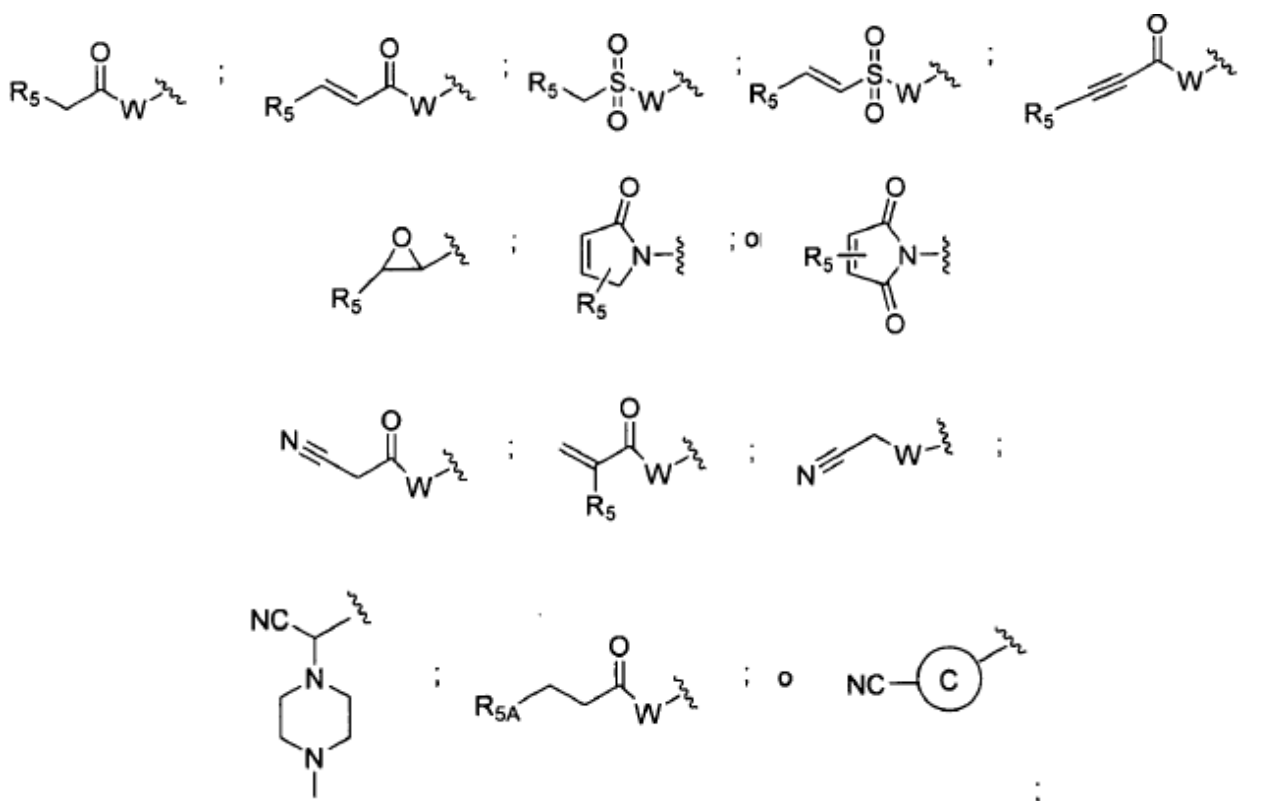
20 R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

o R_A y R_B, junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

25 cada R₁ es independientemente NH(R₃), N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), N(R₃)SO₂(R₄), N(R₃)SO(R₄), N(R₃)SO(R₄), CO₂H, C(O)R₃, C(O)OR₃, C(O)NH₂, C(O)NH(R₃), C(O)N(R₃)(R₄), SO₂R₃, SOR₃, SR₃, SO₂NR₃R₄, SONR₃R₄, OR₃, ciano, nitro, hal, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R₁ pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

30 cada R₂ es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,



cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 cada R₅ es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

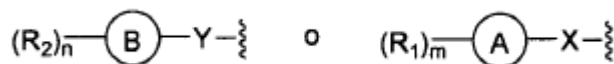
cada W es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

10 m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un anillo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



15 puede estar ausente.

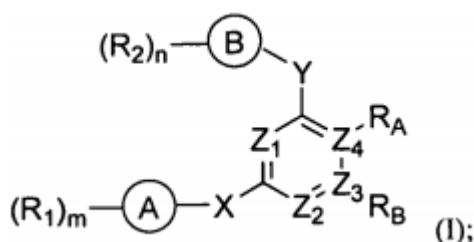
El procedimiento como se describió anteriormente puede usar un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII. El compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6. En ciertas realizaciones, el compuesto es WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

20 El cáncer puede comprender tumores activados por EGFR. En ciertas realizaciones, la activación de EGFR se selecciona de la mutación de EGFR. Una activación de EGFR también puede resultar de la amplificación de EGFR, la expresión de EGFR y la activación de EGFR mediada por el ligando.

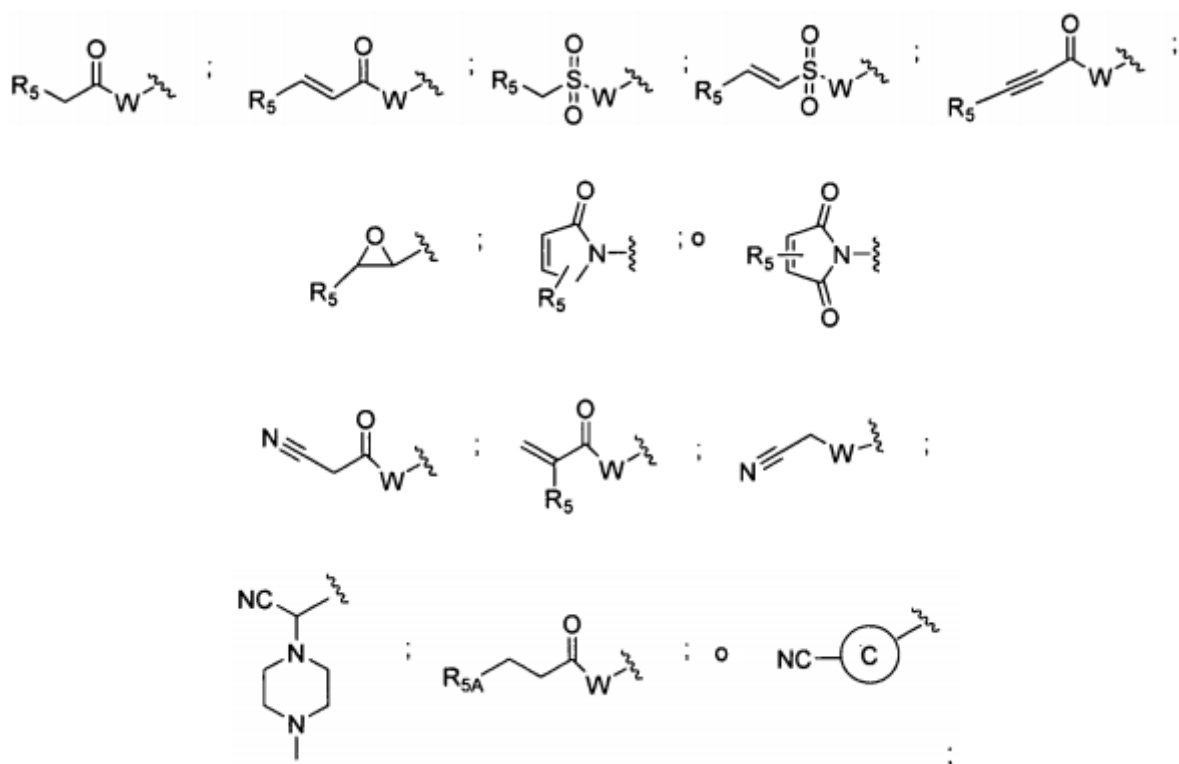
En una realización adicional, la mutación de EGFR se localiza en G719S, G719C, G719A, T790M L858R, L861Q, una mutación por delección del exón 19 o una mutación de inserción del exón 20.

El cáncer puede ser cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemias, linfomas, mielomas o tumores sólidos.

También se describe en este documento un procedimiento de tratamiento del cáncer en un sujeto, en el que el sujeto se identifica como que necesita la inhibición de EGFR para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar al sujeto un compuesto, sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de cáncer de fórmula I



- 10 o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en la que,
Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente N o CR₅; Z₃ y Z₄ son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z₃ o Z₄ es N; en la que al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ o Z₄ es N;
X es O, S, o NR₆;
- 15 Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;
cada R₆ es independientemente H o alquilo;
el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;
- 20 el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;
R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido
R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido
- 25 o R_A y R_B, junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido
cada R₁ es independientemente NH(R₃), N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), N(R₃)SO₂(R₄), N(R₃)SO(R₄), N(R₃)SO(R₄), CO₂H, C(O)R₃, C(O)OR₃, C(O)NH₂, C(O)NH(R₃), C(O)N(R₃)(R₄), SO₂R₃, SOR₃, SR₃, SO₂NR₃R₄, SONR₃R₄, OR₃, ciano, nitro,
- 30 los cuales puede estar opcionalmente sustituido
o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R₁ pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido
cada R₂ es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,



cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 cada R₅ es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

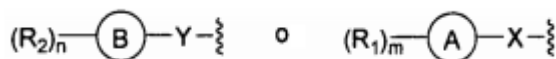
cada W es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

10 n es 0, 1 o 2;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un anillo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



puede estar ausente.

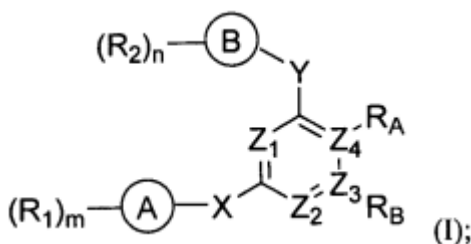
15 El procedimiento como se describió anteriormente puede usar un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII.

El compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6 que incluyen los compuestos WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

20 En ciertas realizaciones, el sujeto se identifica como que necesita la inhibición de EGFR y es resistente a gefitinib o erlotinib. En ciertas realizaciones, se realiza una prueba de diagnóstico para determinar si el sujeto tiene una mutación activadora en EGFR. En ciertas realizaciones, se realiza una prueba de diagnóstico para determinar si el sujeto tiene un

5 EGFR que alberga una mutación activadora y una resistencia al fármaco. Las mutaciones activadoras comprenden, sin limitación, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q, una delección en el exón 19 y/o una inserción en el exón 20. Los mutantes de EGFR resistentes a los fármacos pueden tener sin limitación una mutación de resistencia a los fármacos que comprende T790M, T854A o D761Y. La prueba de diagnóstico puede comprender secuenciación, pirosecuenciación, PCR, RT-PCR o técnicas de análisis similares conocidas para los expertos en el arte que pueden detectar secuencias de nucleótidos.

En este documento se describe un procedimiento de tratamiento del cáncer en un sujeto, en el que el cáncer comprende tumores activados por ERBB2, que comprende administrar al sujeto un compuesto, sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I



10

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR_5 ; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

15 X es O, S, o NR_6 ;

Y está ausente, CO, O, S, o NR_6 ;

cada R_6 es independientemente H o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

20 el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

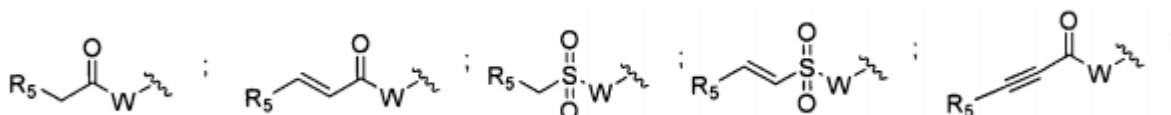
25 R_B es H, hal, OH, NH_2 , NHR_3 , NR_3R_4 , SR_3 , haloalquilo, CN, N_3 , NO_2 ; alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

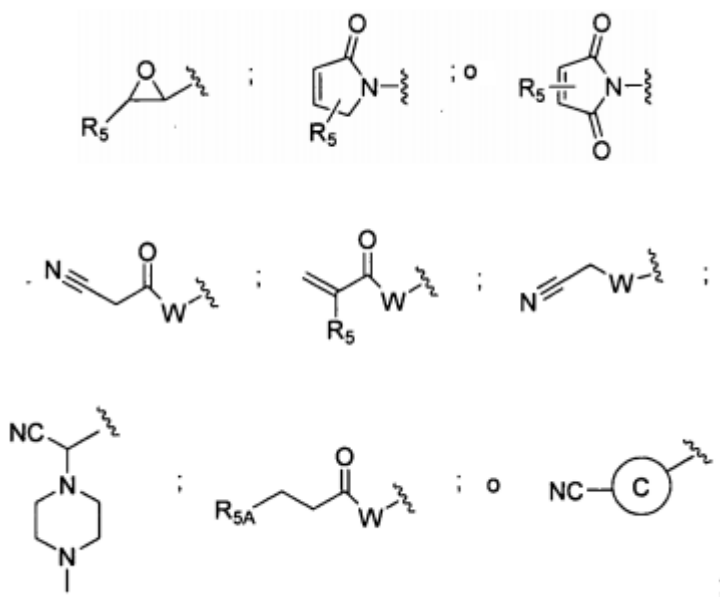
o R_A y R_B , junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

30 cada R_1 es independientemente $NH(R_3)$, $N(R_3)(R_4)$, $N(R_3)CO(R_4)$, $N(R_3)SO_2(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, $N(R_3)SO(R_4)$, CO_2H , $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(R_3)$, $C(O)N(R_3)(R_4)$, SO_2R_3 , SOR_3 , SR_3 , $SO_2NR_3R_4$, $SONR_3R_4$, OR_3 , ciano, nitro, hal, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R_1 pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

35 cada R_2 es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,





cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

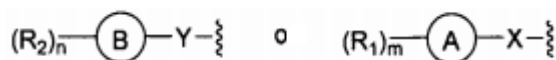
cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

10 n es 0, 1 o 2;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



puede estar ausente.

15 El procedimiento como se describe anteriormente puede usar un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII. El compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6. En algunos casos, el compuesto es WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

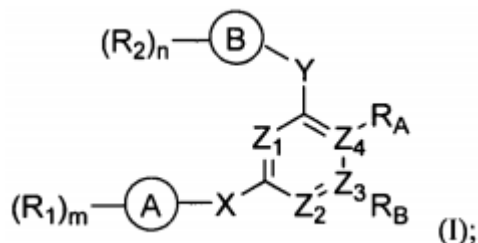
La activación de ERBB2 se puede seleccionar a partir de la mutación de ERBB2, la expresión de ERBB2 y la amplificación de ERBB2.

20 La mutación puede ser una mutación en el exón 20 de ERBB2.

La enfermedad puede ser cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemias, linfomas, mielomas o tumores sólidos.

25

Se describe en este documento un procedimiento de tratamiento del cáncer en un sujeto, en el que se identifica que el sujeto necesita la inhibición de ERBB2 para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar al sujeto un compuesto, sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I



- 5 o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en la que,

Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente N o CR₅; Z₃ y Z₄ son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z₃ o Z₄ es N; en la que al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ o Z₄ es N;

X es O, S, o NR₆;
- 10 Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;

cada R₆ es independientemente H o alquilo;

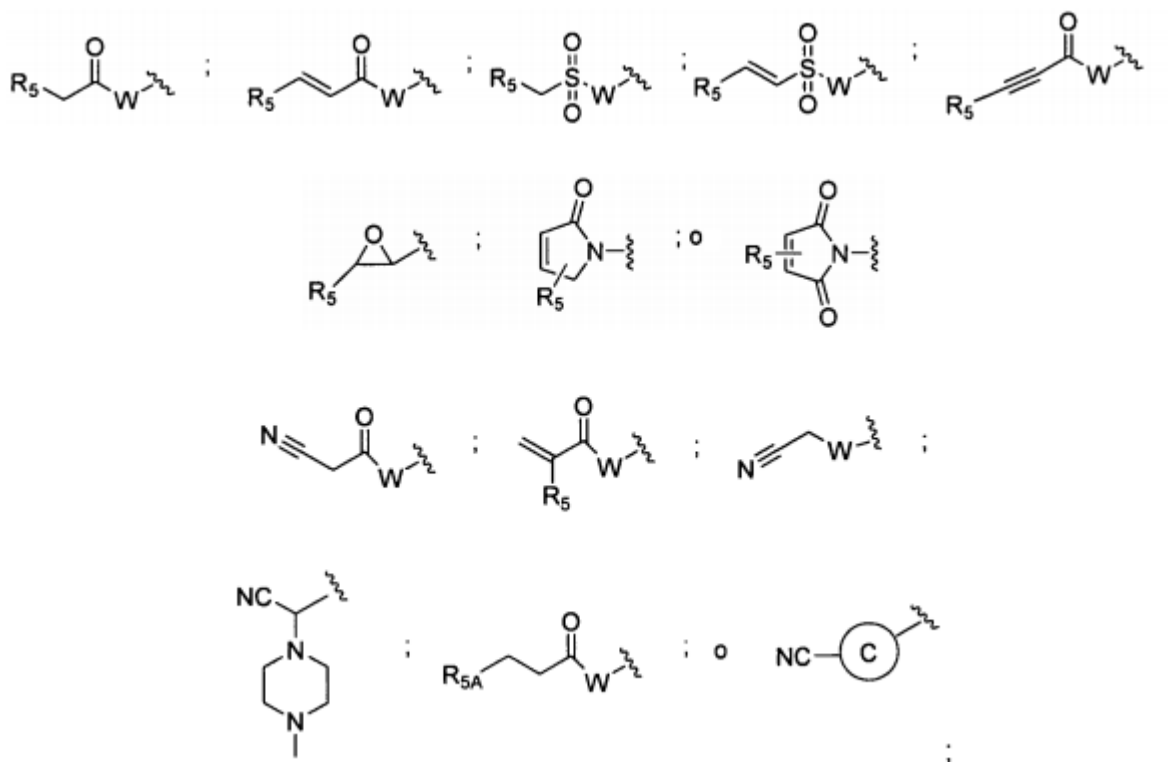
el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;
- 15 el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido
- 20 o R_A y R_B, junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R₁ es independientemente NH(R₃), N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), N(R₃)SO₂(R₄), N(R₃)SO(R₄), N(R₃)SO(R₄), CO₂H, C(O)R₃, C(O)OR₃, C(O)NH₂, C(O)NH(R₃), C(O)N(R₃)(R₄), SO₂R₃, SOR₃, SR₃, SO₂NR₃R₄, SONR₃R₄, OR₃, ciano, nitro, hal, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido
- 25 o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R₁ pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R₂ es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,



cada R₃ y R₄ es independientemente H, alquilo, alquenilo, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

5 cada R₅ es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o OS(O)_pR', en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

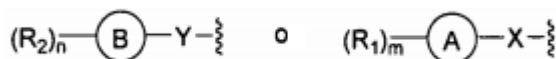
cada W es independientemente ausente, CH₂, CH₂CH₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄, O, S, o NR₃;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos:

m es 1, 2, o 3; y

10 n es 0, 1 o 2:

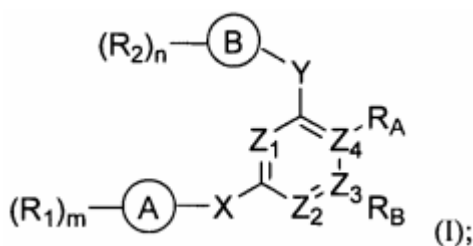
en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un anillo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



puede estar ausente.

15 El procedimiento como se describió anteriormente puede usar un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII. El compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6. En algunos casos, el compuesto es WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

20 También se describe en este documento un procedimiento para prevenir la resistencia a gefitinib o erlotinib en una enfermedad, que comprende administrar a un sujeto un compuesto, sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de fórmula I



o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que,

5 Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente N o CR₅; Z_3 y Z_4 son cada uno independientemente N o C, en la que R_A y R_B están ausentes cuando Z_3 o Z_4 es N; en la que al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 o Z_4 es N;

X es O, S, o NR₆;

Y está ausente, CO, O, S, o NR₆;

cada R_6 es independientemente H o alquilo;

10 el anillo A es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

el anillo B es arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico; o un arilo bicíclico condensado de 8-14 miembros, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico;

R_A es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

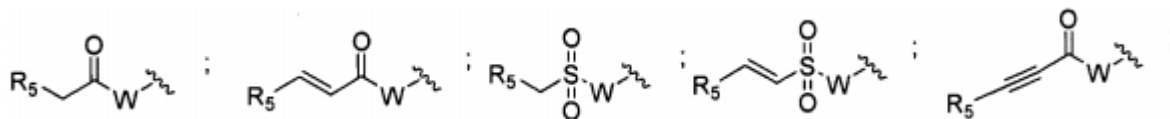
15 R_B es H, hal, OH, NH₂, NHR₃, NR₃R₄, SR₃, haloalquilo, CN, N₃, NO₂; alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

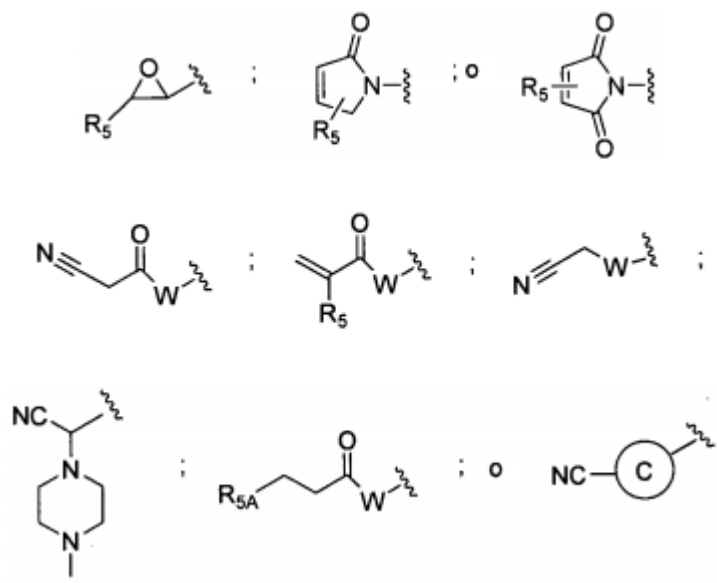
o R_A y R_B , junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

20 cada R_1 es independientemente NH(R₃), N(R₃)(R₄), N(R₃)CO(R₄), N(R₃)SO₂(R₄), N(R₃)SO(R₄), N(R₃)SO(R₄), CO₂H, C(O)R₃, C(O)OR₃, C(O)NH₂, C(O)NH(R₃), C(O)N(R₃)(R₄), SO₂R₃, SOR₃, SR₃, SO₂NR₃R₄, SONR₃R₄, OR₃, ciano, nitro, hal, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heteroarilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

25 o si m es 2 o 3, entonces al menos dos de R_1 pueden formar, junto con los átomos al que cada uno está unido, un carbocíclico de 5 o 6 miembros, heterocíclico, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_2 es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, hal,





cada R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo, alqueno, vinilo, heterocíclico, o carbocíclico, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_5 es independientemente H, alquilo, hal, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido

cada R_{5A} es independientemente hal o $OS(O)_pR'$, en la que p es 0, 1 o 2 y R' es alquilo o arilo;

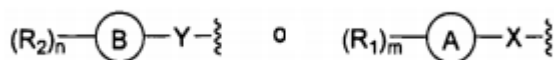
cada W es independientemente ausente, CH_2 , CH_2CH_2 , $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, O, S, o NR_3 ;

el anillo C es un heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, o 3 nitrógenos;

m es 1, 2, o 3; y

n es 0, 1 o 2;

en la que, si R_A y R_B junto con los átomos al que cada uno está unido, forman un arilo condensado, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, entonces uno de



puede estar ausente.

El procedimiento como se describe anteriormente puede usar un compuesto de fórmula II-a, II-b, II-c, III, IV, V, VI, o VII. El compuesto se puede seleccionar de los compuestos en las tablas 1-6. En algunos casos, la invención proporciona un procedimiento como el descrito anteriormente en el que el compuesto es WZ3146, WZ4002 o WZ8040.

En algunos casos, la enfermedad es cáncer. La enfermedad puede ser cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemias, linfomas, mielomas o tumores sólidos.

En algunos casos, el sujeto es un ser humano.

Las quinasas Her son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que una proteína quinasa está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en los que una proteína quinasa está implicada en el estado de la enfermedad.

Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de quinasas cuando la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno con compuestos que inhiben la actividad enzimática uniéndose a la proteína quinasa. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de quinasas inhibiendo la actividad enzimática de la quinasa con un inhibidor de proteína quinasa.

El procedimiento descrito en este documento se puede usar para tratar o prevenir una afección seleccionada de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma y la enfermedad de Alzheimer. Dicha condición se puede seleccionar de un trastorno proliferativo y un trastorno neurodegenerativo.

Un aspecto de esta invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento del cáncer. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: mama; ovario; cuello uterino; próstata; testículo, tracto genitourinario; esófago; laringe, glioblastoma; neuroblastoma; estómago; piel, queratoacantoma; pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón; hueso; colon; colorrectal; adenoma; páncreas, adenocarcinoma; tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma hepático y pasajes biliares; carcinoma de riñón; trastornos mieloides; trastornos linfoides, de Hodgkin, células pilosas; cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe; intestino delgado; colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central; leucemia mielóide crónica (CML) y leucemia. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: mieloma, linfoma o un cáncer seleccionado entre cáncer gástrico, renal o los siguientes: cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), de cabeza y cuello, orofaringe, endometrio, hepatocarcinoma, linfoma no Hodgkin y pulmonar.

El término "cáncer" se refiere a cualquier cáncer causado por la proliferación de células neoplásicas malignas, tales como tumores, neoplasmas, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. Por ejemplo, los cánceres incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, leucemias y linfomas, como linfomas cutáneos de células T (CTCL), linfomas de linfocitos T periféricos no cutáneos, linfomas asociados con el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tales como leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL), linfoma de células B, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfomas y mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (LLC), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma de leucemia de células T del adulto, leucemia mielóide aguda (AML), leucemia mielóide crónica (CML) o carcinoma hepatocelular. Otros ejemplos incluyen síndrome mielodisplásico, tumores sólidos infantiles tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes de adultos, como cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, laríngeo, nasofaríngeo y esofágico), cánceres genitourinarios (por ejemplo, próstata, vejiga, renal, uterino, ovárico, testicular), cáncer de pulmón (por ejemplo, células pequeñas y no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (por ejemplo, meduloblastoma, meningioma, etc.) y cáncer de hígado. Las formas de cáncer de ejemplo adicionales que pueden tratarse con los compuestos en cuestión incluyen, pero no se limitan a, cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de glándula salival, cáncer de endometrio, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer rectal, cáncer paratiroideo, y cáncer pituitario.

Cánceres adicionales para los que los compuestos descritos en este documento pueden ser útiles para prevenir, tratar y estudiar son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal no polipósico hereditario, o melanoma. Además, los cánceres incluyen, pero no se limitan a, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma medular y papilar de tiroides), carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma del corion, carcinoma testicular, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma. En un aspecto de la invención, la presente invención proporciona el uso de uno o más compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, que incluye, sin limitación, los diversos tipos de cáncer descritos en este documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención son útiles para tratar cáncer, tal como cáncer colorrectal, tiroideo, de mama y de pulmón; y trastornos mieloproliferativos, como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mielóide con mielofibrosis, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome hipereosinofílico, leucemia mielomonocítica juvenil y enfermedad sistémica de los mastocitos.

Los compuestos de esta invención son útiles para tratar trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mielógena aguda (AMLi), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia promielocítica aguda y leucemia linfocítica aguda (ALL).

- Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos celulares tales como hiperplasias, displasias y lesiones precancerosas. La displasia es la forma más temprana de lesión precancerosa reconocible en una biopsia por un patólogo. Los compuestos en cuestión se pueden administrar con el fin de evitar que dichas hiperplasias, displasias o lesiones precancerosas continúen expandiéndose o se vuelvan cancerosas. Ejemplos de lesiones precancerosas pueden ocurrir en la piel, el tejido esofágico, el tejido intraepitelial de la mama y el cuello uterino.
- Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, sin limitación, Adrenoleucodistrofia (ALD), enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), ataxia telangiectasia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjögren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada al HIV, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, demencia con cuerpos de Lewy, Neuroborreliosis, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3), atrofia multisistémica, esclerosis múltiple, narcolepsia, enfermedad de Niemann Pick, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a anemia perniciosa, enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten (también conocida como enfermedad de Batten), ataxia espinocerebelosa (tipos múltiples con características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, Tabes dorsalis y encefalopatía tóxica.
- También se describe en este documento un procedimiento para el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad seleccionada de una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, o una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesita.
- Las quinasas Her, también son útiles en muestras biológicas. La actividad proteína quinasa en una muestra biológica puede inhibirse mediante un procedimiento que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la invención o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa en este documento, significa una muestra in vitro o ex vivo, que incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad proteína quinasa en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos para los expertos en el arte. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos y almacenamiento de muestras biológicas.
- También se describe en este documento el estudio de quinasas Her en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales proteínas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteína quinasas. Los ejemplos de tales usos incluyen, pero no se limitan a, ensayos biológicos tales como ensayos enzimáticos y ensayos basados en células.
- La actividad de los compuestos como inhibidores de la quinasa Her puede ensayarse in vitro, in vivo o en una línea celular. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de ya sea la actividad de quinasa o la actividad de ATPasa de la quinasa activada. Los ensayos alternativos in vitro cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína quinasa y se pueden medir ya sea por radiomarcación del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido, o realizando un experimento de competición donde nuevos inhibidores se incuban con la quinasa unida a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de diversas quinasas se exponen en los ejemplos a continuación.
- En este documento se describe un procedimiento para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesita de dicho tratamiento, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.
- Composiciones farmacéuticas**
- En este documento se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un éster, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o supositorios. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable

en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de una manera convencional mediante procedimientos de mezcla, granulación o de recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones apropiadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una frecuencia controlada y predeterminada durante un tiempo prolongado período de tiempo, y significa asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden usar formulaciones transdérmicas matriciales. Las formulaciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, soluciones reguladoras y conservantes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden ocurrir efectos sinérgicos con otras sustancias antiproliferativas, anticancerígenas, inmunomoduladoras o antiinflamatorias. Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que se está tratando y demás.

La terapia de combinación incluye la administración de los compuestos en cuestión en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos (tales como, pero no se limitan a, un segundo y diferente agente antineoplásico) y terapias no farmacológicas (tales como, pero no limitadas a, cirugía o tratamiento de radiación). Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente compuestos que pueden potenciar el efecto de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden administrar simultáneamente (como una única preparación o preparación separada) o secuencialmente a la otra terapia con fármacos. En general, una terapia combinada prevé la administración de dos o más fármacos durante un solo ciclo o curso de terapia.

Los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más agentes separados que modulan proteínas quinasas implicadas en diversos estados de enfermedad. Los ejemplos de tales quinasas pueden incluir, pero no se limitan a: quinasas específicas de serina/treonina, quinasas específicas de receptor tirosina y quinasas específicas de tirosina no receptoras. Las serina/treonina quinasas incluyen proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), quinasa específica de la meiosis (MEK), RAF y aurora quinasa. Los ejemplos de familias de receptores quinasas incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, HER2/neu, HER3, HER4, ErbB, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Xmrk, DER, Let23); receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (por ejemplo, FGF-R1, GFF-R2/BEK/CEK3, FGFR3/CEK2, FGF-R4/TKF, KGF-R); receptor del factor de crecimiento de hepatocitos/dispersión (HGFR) (por ejemplo, MET, RON, SEA, SEX); receptor de insulina (por ejemplo, IGF1-R); Eph (por ejemplo, CEK5, CEK8, EBK, ECK, EEK, EHK-1, EHK-2, ELK, EPH, ERK, HEK, MDK2, MDK5, SEK); Axl (por ejemplo, Mer/Nyk, Rse); RET; y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, PDGF.alfa.-R, PDG.beta.-R, CSF1-R/FMS, SCF-R/C-KIT, VEGF-R/FLT, NEK/FLK1, FLT3/FLK2/STK-1). Las familias de tirosina quinasas no receptoras incluyen, pero no se limitan a, BCR-ABL (por ejemplo, p43.sup.abl, ARG); BTK (por ejemplo, ITK/EMT, TEC); CSK, FAK, FPS, JAK, SRC, BMX, FER, CDK y SYK.

Los compuestos en cuestión se pueden administrar en combinación con uno o más agentes que modulan los objetivos o procesos biológicos no quinasa. Dichos objetivos incluyen histonas deacetilasas (HDAC), ADN metiltransferasa (DNMT), proteínas de choque térmico (por ejemplo, HSP90) y proteosomas.

Los compuestos en cuestión se pueden combinar con agentes antineoplásicos (por ejemplo, moléculas pequeñas, anticuerpos monoclonales, ARN antisentido y proteínas de fusión) que inhiben uno o más objetivos biológicos tales como Zolanza, Tarceva, Iressa, Tykerb, Gleevec, Sutent, Sprycel, Nexavar, Sorafinib, CNF2024, RG108, BMS387032, Affinitak, Avastin, Herceptin, Erbitux, AG24322, PD325901, ZD6474, PD184322, Obatodax, ABT737 y AEE788. Tales combinaciones pueden potenciar la eficacia terapéutica sobre la eficacia conseguida por cualquiera de los agentes solos y pueden evitar o retrasar la aparición de variantes mutacionales resistentes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos abarcan una amplia gama de tratamientos terapéuticos en el campo de la oncología. Estos agentes se administran en diversas etapas de la enfermedad con el objetivo de reducir los tumores, destruir las células cancerosas restantes que quedan después de la cirugía, inducir la remisión, mantener la remisión y/o aliviar los síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero no están limitados a, agentes alquilantes tales como derivados de gas mostaza (mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, ifosfamida), etileniminas (tiotepa, hexametilmelanina), alquilsulfonatos (busulfan), hidracinas y triazinas (altretamina, procarbazona, dacarbazina y temozolomida), nitrosoureas (carmustina, lomustina y estreptozocina), ifosfamida y sales metálicas (carboplatino, cisplatino y oxaliplatino); alcaloides vegetales tales como podofilotoxinas (etopósido y tenipósido), taxanos (paclitaxel y docetaxel), alcaloides de Vinca (vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina) y análogos de camptotecán (irinotecán y topotecán); antibióticos antitumorales tales como cromomicinas (dactinomicina y plicamicina), antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina, mitoxantrona, valrubicina e idarrubicina) y antibióticos diversos tales como mitomicina, actinomicina y bleomicina; antimetabolitos tales como los antagonistas del ácido fólico (Metotrexato, Pemetrexed, Raltitrexed, Aminopterín), antagonistas de la pirimidina (5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, capecitabina y gemcitabina), antagonistas de la purina (6-mercaptopurina y 6-tioguanina) e inhibidores de la adenosina desaminasa (cladribina, fludarabina, mercaptopurina, clofarabina, tioguanina, nelarabina y pentostatina); inhibidores de topoisomerasa tales como inhibidores de topoisomerasa I (Irinotecan, topotecan) e inhibidores de topoisomerasa II (amsacrina, etopósido, etopósido fosfato, tenipósido); anticuerpos monoclonales (Alemtuzumab, Gemtuzumab ozogamicina, Rituximab, Trastuzumab, Ibritumomab Tioxetan, Cetuximab, Panitumumab, Tositumomab, Bevacizumab); y antineoplásicos diversos tales como inhibidores de ribonucleótido reductasa (hidroxiurea); inhibidor de esteroides adrenocorticales (mitotano) enzimas (asparaginasa y pegaspargasa); agentes antimicrotúbulos (estramustina); y retinoides (bexaroteno, isotretinoína, tretinoína (ATRA)).

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con un agente quimioprotector. Los agentes quimioprotectores actúan para proteger el cuerpo o minimizar los efectos secundarios de la quimioterapia. Los ejemplos de tales agentes incluyen, entre otros, amfostina, mesna y dexrazoxano.

Los compuestos en cuestión se pueden administrar en combinación con radioterapia. La radiación generalmente se administra internamente (implantación de material radioactivo cerca del sitio del cáncer) o externamente desde una máquina que emplea fotones (rayos X o rayos gamma) o radiación de partículas. Cuando la terapia de combinación comprende además tratamiento de radiación, el tratamiento de radiación se puede llevar a cabo en cualquier momento apropiado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento de radiación. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento con radiación se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez por días o incluso semanas.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un agente inmunoterapéutico. Una forma de inmunoterapia es la generación de una respuesta inmune específica del tumor sistémica activa de origen del huésped mediante la administración de una composición de vacuna en un sitio distante del tumor. Se han propuesto diversos tipos de vacunas, que incluyen vacunas aisladas de antígeno tumoral y vacunas antiidiotípicas. Otro enfoque es usar células tumorales del sujeto que se va a tratar, o un derivado de tales células (revisado por Schirmacher et al. (1995) J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121:487). En la Patente de los Estados Unidos No. 5,484,596, Hanna Jr. et al. reivindican un procedimiento de tratamiento de un carcinoma resecable para prevenir la recurrencia o metástasis, que comprende extirpar quirúrgicamente el tumor, dispersar las células con colagenasa, irradiar las células y vacunar al paciente con al menos tres dosis consecutivas de aproximadamente 10^7 células.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente junto con uno o más agentes terapéuticos adyuvantes. Los ejemplos de agentes apropiados para terapia adyuvante incluyen un agonista de 5HT₁, tal como un triptano (por ejemplo, sumatriptán o naratriptán); un agonista de adenosina A1; un ligando EP; un modulador de NMDA, tal como un antagonista de glicina; un bloqueador de canales de sodio (por ejemplo, lamotrigina); un antagonista de la sustancia P (por ejemplo, un antagonista de NK₁); un cannabinoide; acetaminofén o fenacetina; un inhibidor de 5-lipoxigenasa; un antagonista del receptor de leucotrienos; un DMARD (por ejemplo, metotrexato); gabapentina y compuestos relacionados; un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina); un fármaco antiepiléptico estabilizador de neuronas; un inhibidor de la absorción mono-aminérgica (por ejemplo, venlafaxina); un inhibidor de metaloproteinasas de la matriz; un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS), tal como un iNOS o un inhibidor de nNOS; un inhibidor de la liberación, o acción, del factor de necrosis tumoral α ; una terapia con anticuerpos, tal como una terapia con anticuerpos monoclonales; un agente antiviral, tal como un inhibidor de nucleósidos (por ejemplo, lamivudina) o un modulador del sistema inmune (por ejemplo, interferón); un analgésico opioide; un anestésico local; un estimulante, incluida la cafeína; un antagonista de H₂ (por ejemplo, ranitidina); un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol); un antiácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, un antiflatulento (por ejemplo, simeticona), un descongestionante (por ejemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxefedrina); un antitusivo (por ejemplo, codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano o dextrometorfano), un diurético o un antihistamínico sedante o no sedante.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- Como se usa en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un relleno líquido, no tóxico, sólido inerte, o semisólido, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucalmente, o como un pulverizador oral o nasal.
- Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.
- Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable disminuir la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite.
- Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes apropiados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros auxiliares de formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores.
- Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o solución reguladora necesarios según se requiera. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, ungüentos oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propelentes habituales como clorofluorohidrocarburos.

- Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.
- De acuerdo con los usos médicos de los compuestos de la presente invención, los trastornos se tratan o previenen en un sujeto, tal como un ser humano u otro animal, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en tales cantidades y durante el tiempo que sea necesario para lograr el resultado deseado. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención, tal como se usa en este documento, significa una cantidad suficiente del compuesto para disminuir los síntomas de un trastorno en un sujeto. Como se entiende bien en las técnicas médicas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención tendrá una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.
- En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosis diarias desde aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, está en el intervalo desde aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, administrado de forma conveniente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitarias apropiadas para administración oral comprenden desde aprox. 1 a 50 mg de ingrediente activo.
- En ciertas realizaciones, una cantidad o dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar desde aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, alternativamente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg. En general, los regímenes de tratamiento según la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del (de los) compuesto(s) de esta invención por día en dosis únicas o múltiples. Las cantidades o dosis terapéuticas también variarán dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad de co uso con otros agentes.
- Tras la mejora de la condición de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, como una función de los síntomas, a un nivel en el que la condición mejorada se retiene cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado, el tratamiento debe cesar. El sujeto puede, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.
- Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. La dosis inhibidora específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas.
- En este documento también se describe una combinación farmacéutica, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se describe en este documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.
- Los términos "administración conjunta" o "administración combinada" o similares como se utilizan en este documento pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.
- El término "combinación farmacéutica" como se usa en este documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y un coagente, ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y un coagente, ambos se administran a un paciente como entidades separadas ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

En ciertas realizaciones, opcionalmente estas composiciones comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero no se limitan a, GleevecTM, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones y derivados de platino.

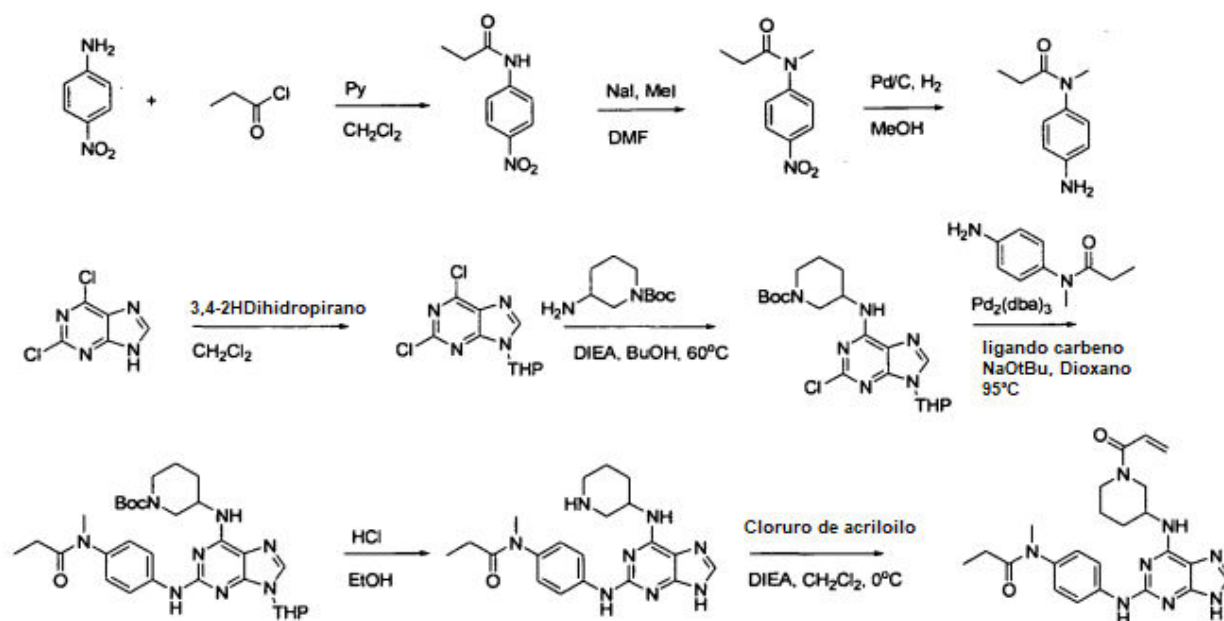
Otros ejemplos de agentes con los que los compuestos de esta invención también se pueden combinar incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept 18 y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como LDOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar esclerosis múltiple (MS) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex (R) y Rebif (R)), Copaxone (R) y mitoxantrona; tratamientos para el asma como albuterol y Singulair (R); agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueadores, inhibidores de la ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas; agentes para tratar la enfermedad hepática tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar; agentes reguladores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos, solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones de alcohol etílico y solución reguladora de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador. Los inhibidores de proteína quinasa o sus sales farmacéuticas por lo tanto se pueden formular en composiciones farmacéuticas para administración a animales o humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína eficaz para tratar o prevenir una afección mediada por proteína quinasa y un portador farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención.

También se describe en este documento un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la actividad de quinasa seleccionado de uno o más compuestos de fórmula I, e instrucciones para su uso en el tratamiento del cáncer. El kit puede comprender además componentes para realizar una prueba para determinar si un sujeto tiene mutaciones de activación y/o farmacorresistencia en EGFR.

Ejemplos

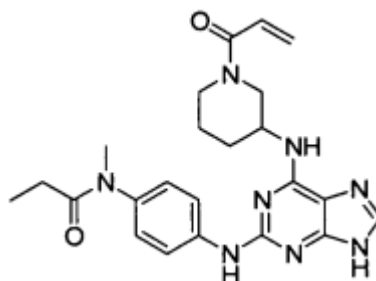
Los compuestos y los usos médicos de la presente invención se entenderán mejor respecto a los siguientes ejemplos.

Esquema 1

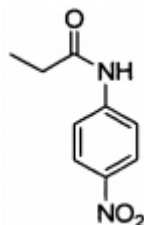


Ejemplo 1

Síntesis de N-(4-(6-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)-N-metilpropionamida

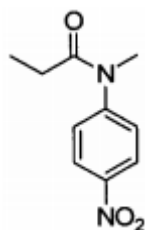


5 Etapa 1: Síntesis de N-(4-nitrofenil)propionamida



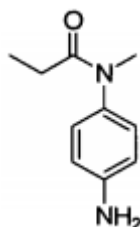
Se adicionó cloruro de propionilo a la solución de 4-nitroanilina (1.0g, 7.25 mmol), DMAP (40 mg), y piridina (0.70 mL) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 4 horas. La solución se lavó con HCl 0.1 N acuoso, H_2O , y se secó con Na_2SO_4 concentrado para producir 1.37 g de un sólido de color amarillo. ^1H RMN 600 MHz (DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.04 (q, $J=7.8$ Hz, 7.2 Hz, 3H).

Etapa 2: Síntesis de N-metil-N-(4-nitrofenil)propionamida



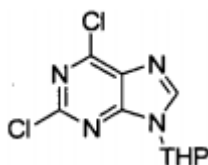
5 Se disolvió N-(4-nitrofenil) propionamida (1.37 g) en DMF (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Se adicionaron secuencialmente hidruro de sodio (0.84 g) y yoduro de metilo (1.32 mL). La reacción se agitó durante 1 h. Después de que se inactivó con agua, el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo y luego se purificó por cromatografía instantánea con hexano-acetato de etilo 3: 1 para proporcionar el compuesto base (1.17 g). ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.20 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.10 (q, J=7,8 Hz, 7.2 Hz, 3H).

Etapa 3: Síntesis de N-(4-aminofenil)-N-metilpropionamida



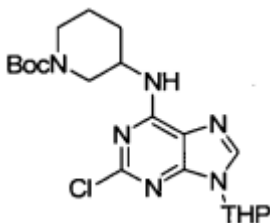
10 Se adicionó paladio y carbono (10%) a la solución de N-metil-N- (4-nitrofenil) propionamida (1.17 g) en metanol (30 mL). La reacción se agitó en hidrógeno durante 4 horas. La solución se filtró a través de Celite y se usó para la siguiente etapa sin purificación. MS m/z: 179.23 (M+1).

Etapa 4: Síntesis de 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina



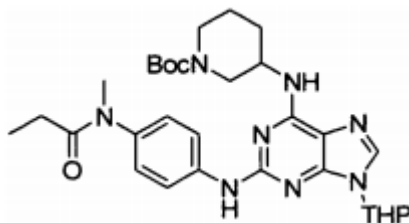
15 A una solución de 2,6-dicloropurina (2.0 g) en CH₂Cl₂ (30 mL) se le adicionó ácido para-toluenosulfónico (0.22 g) y 3,4-dihidro-2H-pirano. La reacción se agitó durante 4 h. La solución se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio y agua, se secó y se concentró para proporcionar 2.7 g de un sólido de color blanco. ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.56 (m, 3H). MS m/z: 274.12 (M+1).

Etapa 5: Síntesis de tert-butil-3-(2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)piperidina-1-carboxilato



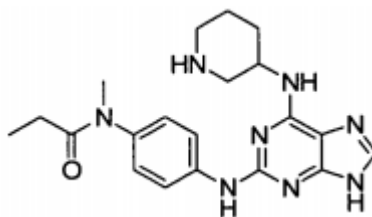
20 Se cargó un matraz con 2,6-dicloro-9- (tetrahidro-2H-piran-2-il) -9H-purina (0.27 g), N-Boc-3-aminopiperidina (0.21 g), diisopropiletilamina (0.20 mL) en n-BuOH (5 mL). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 h. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía instantánea con CH₂Cl₂-MeOH 30: 1 para proporcionar 0.36 g de un sólido de color blanco. ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.39 (m, 11H). MS m/z: 437.93 (M+1).

Etapa 6: tert-butil-3-(2-(4-(N-metilpropionamido)fenilamino)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino) piperidina-1-carboxilato



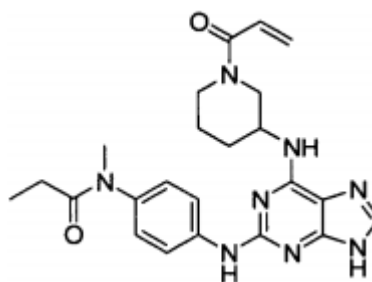
- 5 Se cargó un tubo sellado con N-(4-aminofenil)-N-metilpropionamida (62 mg), Pd₂(dba)₃ (12 mg) y tert-butil 3-(2-cloro-9-(tetrahydro-2H)-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino) piperidina-1-carboxilato (110 mg), cloruro de 1,3-Bis (2,6-diisopropifenil) imidazonio (10 mg), tert-butoxido de potasio (120 mg) en dioxano (4.0mL). La reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se filtró a través de Celite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía instantánea con CH₂Cl₂-MeOH 40: 1 para proporcionar un sólido de color amarillo claro (15 mg). ¹H RMN 600 MHz (CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J= Hz, 2H), 7.10 (d, J= Hz, 2H), 7.0 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.11 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 1.62 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (m, 6H), 1.04 (t, J= Hz, 3H). MS m/z: 579.72 (M+1).

Etapa 7: Síntesis de N-metil-N-(4-(6-(piperidin-3-ilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)propionamida



- 15 tert-butil-3-(2-(4-(N-metilacetamido)fenilamino)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilamino)piperidina-1-carboxilato (115 mg) se disolvió en EtOH (2 mL), se adicionó HCl 4 N en dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 1 h. Después de eliminar el solvente, el residuo se secó al vacío y se usó para la siguiente etapa sin purificación. MS m/z: 395.47 (M+1).

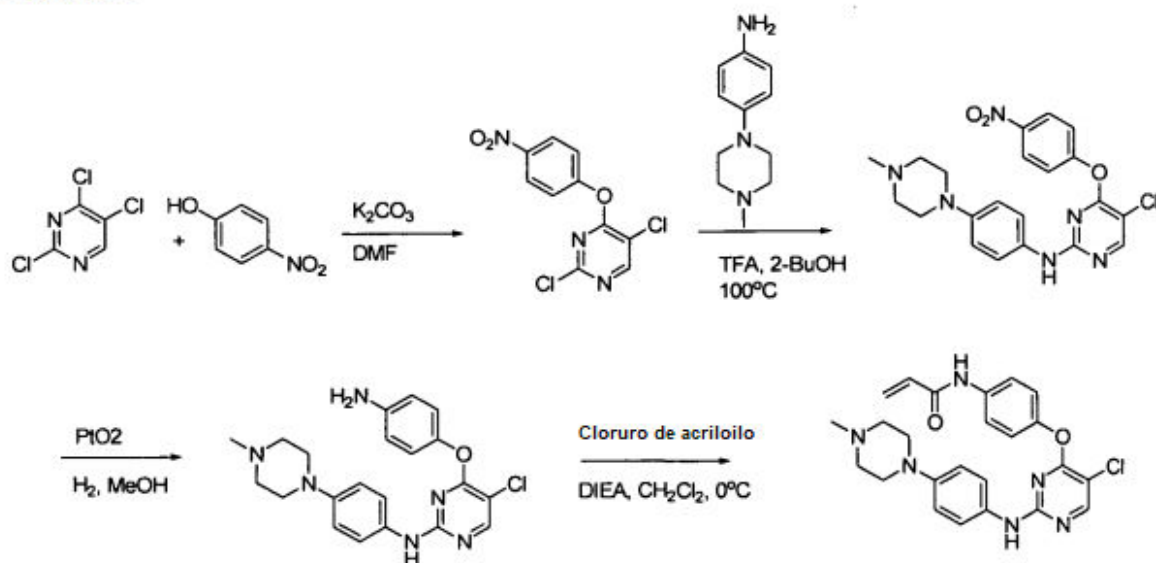
Etapa 8: Síntesis de N-(4-(6-(1-acriloilpiperidin-3-ilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)-N-metilpropionamida



- 20 Se disolvió N-metil-N-(4-(6-(piperidin-3-ilamino)-9H-purin-2-ilamino)fenil)acetamida en DMF (2 mL) y CH₂Cl₂ (6 mL). Se adicionaron secuencialmente diisopropiletilamina (0.17 mL) y cloruro de acrililo (16 μL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h. Después de la eliminación de los solventes, el residuo se disolvió en DMSO (3 mL) y se purificó por HPLC preparativa para dar 45 mg del compuesto base como sal de TFA. ¹H RMN 600 MHz (MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J=9.6 Hz, 2H), 6.25 (d, J=16.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J=16.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.21 (m, 5H), 2.15 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.8 Hz, 3H). MS m/z: 449.51 (M+1).

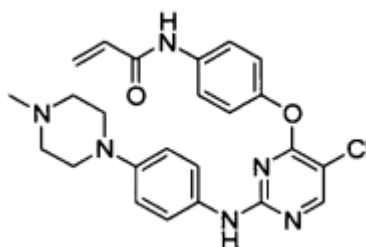
Los compuestos de la tabla 1 se prepararon según el proceso descrito en el ejemplo 1.

Esquema 2

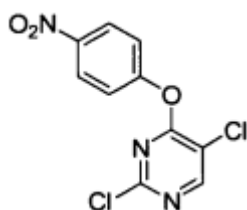


Ejemplo 2

Síntesis de N-(4-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida



5 Etapa 1: Síntesis de 2,5-dicloro-4-(4-nitrofenoxi)pirimidina

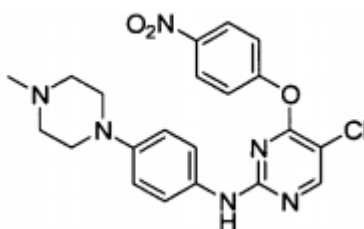


10

Se adicionaron carbonato de potasio (0.96 g) y 2,4,5-tricloropirimidina (0.40 mL) a la solución de 3-nitrofenol (0.485 g) en DMF (8.0 mL). La reacción se calentó a 60 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 0.80 g de un sólido de color amarillo claro.

¹H RMN 600 MHz (DMSO d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.38 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J=6.6 Hz, 2H)

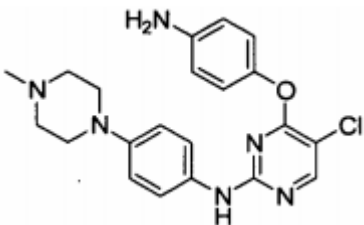
Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(4-nitrofenoxi)pirimidin-2-amina



Se cargó un matraz con 2,5-dicloro-4-(4-nitrofenoxi)pirimidina (200 mg), 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (134 mg), TFA (54 uL), 2-BuOH (3mL). La reacción se calentó a 100 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea con CH₂Cl₂-MeOH-Trietilamina 30:1:0.3 para proporcionar 0.17 g de un sólido de color marrón.

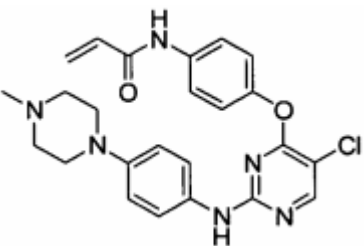
¹H RMN 600 MHz (CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.30 (s, J=7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). MS m/z: 441.88 (M+1),

Etapas 3: Síntesis de 4-(4-aminofenoxi)-5-cloro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina



Se adicionó óxido de platino (IV) (50 mg) a la solución de 5-cloro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(4-nitrofenoxi)pirimidin-2-amina en metanol (10 mL). La reacción se agitó en hidrógeno, durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para proporcionar 100 mg de aceite. MS m/z: 411.9 (M+1).

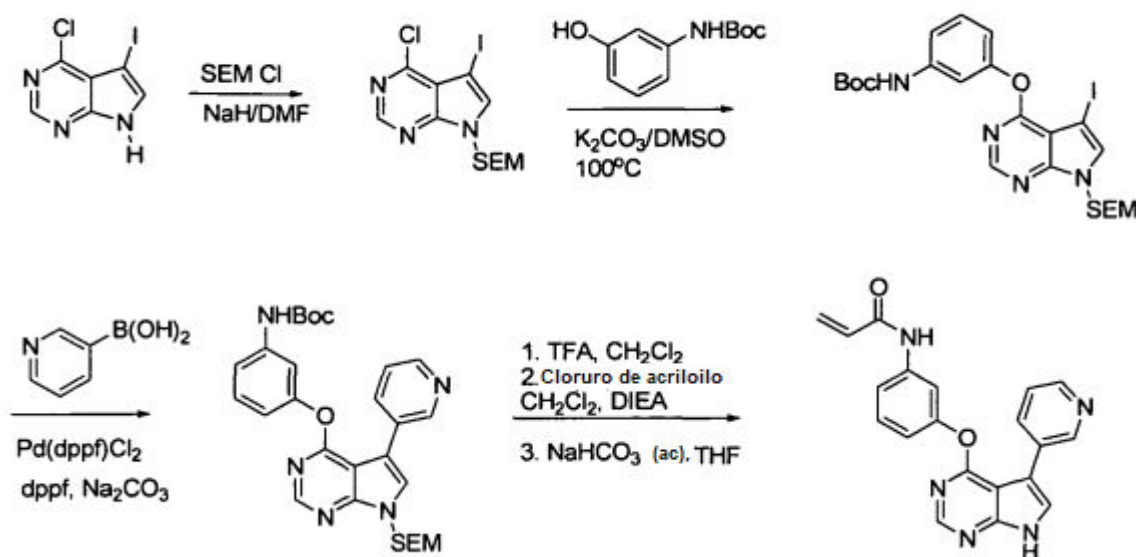
Etapas 4: Síntesis de N-(4-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida



Se adicionó cloruro de acrililoilo (9.2 uL) a la solución de 4-(4-aminofenoxi)-5-cloro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (50mg) y diisopropiletilamina (25uL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h. El compuesto base se obtuvo después de la purificación por HPLC de fase reversa (10 mg). ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 1.2, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 1.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS m/z: 465.94 (M+1).

Los compuestos de la tabla 2 se prepararon según el proceso descrito en el ejemplo 2.

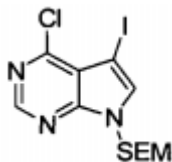
Esquema 3



Ejemplo 3

Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1

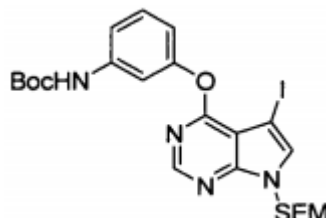


5

Se disolvió 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina (0.90 g) en DMF (10 mL). Se adicionó hidruro de sodio (0.13 g) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min. Se adicionó SEM Cl gota a gota a la reacción y la mezcla de color marrón resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se inactivó con agua. Después de la separación de la capa orgánica, el producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea con 5% de acetato de etilo en cloruro de metileno para proporcionar 1.20 g de sólido de color gris. ¹H RMN 600 MHz (CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.57 (t, J=7.8Hz, 2H), 0.96 (J=7.8 Hz, 2H), 0 (s, 6H). MS m/z: 410.72 (M+1).

10

Etapa 2: Síntesis de tert-butil-3-(5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)fenilcarbamato

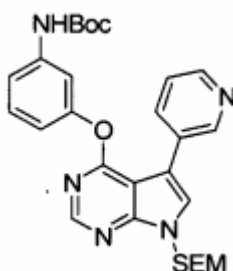


15

Se disolvió 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.30g) en DMSO (3.0 mL). Se adicionaron K₂CO₃ (0.202 g) y tert-butil 3-hidroxifenilcarbamato (0.175 g) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C, durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua durante 3 veces. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea con 5% de acetato de etilo en cloruro de metileno para proporcionar 0.38 g de un sólido de color blanco. ¹H RMN 600 MHz (CDCl₃) δ 8.45(s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.17-7.15 (dd, J=7.8Hz, J=1.2Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.8Hz, J=1.2Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.57 (t, J=7.8Hz, 2H), 0.96 (t, J=7.8 Hz, 2H), 0 (s, 6H). MS m/z: 583.50 (M+1).

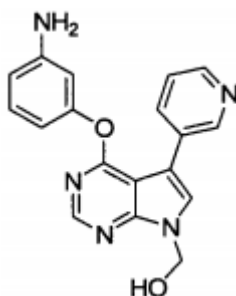
20

Etapas 3: Síntesis de tert-butil-3-(5-(piridin-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamato



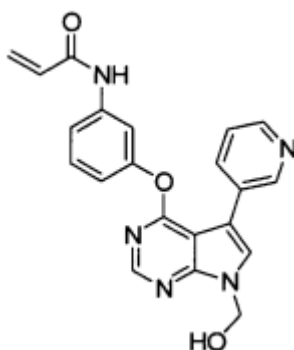
5 La mezcla de tert-butil 3-(5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamato (0.136 g), Na_2CO_3 (1N, 1.2 mL), dioxano (0.4 mL) se desgasificó durante 10 minutos. Se adicionó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19 mg) a la mezcla anterior y se calentó a 100 °C, durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se filtró a través de Celite. Después de la separación de la capa orgánica, el producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea con cloruro de metileno-metanol 20:1 para proporcionar 0.10 g de aceite de color amarillo claro ^1H RMN 600 MHz (CDCl_3) δ 8.97(s, 1H), 8.55 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46(, s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.64 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.98 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 0 (s, 6H). MS m/z: 534.69 (M+1).

Etapas 4: Síntesis de (4-(3-aminofenoxi)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metanol



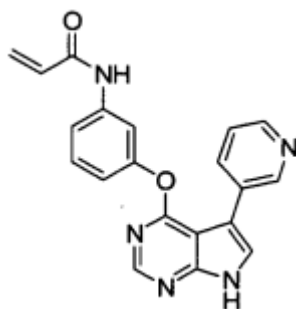
15 A la solución de tert-butil 3-(5-(piridin-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenilcarbamato (0.12g) en cloruro de metileno (10 mL) se le adicionó TFA (5 mL). La solución se agitó durante 1 hora. El solvente se evaporó. El residuo resultante se secó al vacío y se usó sin purificación adicional. MS m/z: 334.34 (M+1).

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



20 Se disolvió (4-(3-aminofenoxi)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metanol en cloruro de metileno (4 mL). Se adicionaron secuencialmente DIEA (0.20 mL) y cloruro de acrililo (20 μL). Después de agitar durante 1 hora, la solución se diluyó con cloruro de metileno (20 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se concentró y se usó sin purificación adicional. MS m/z: 388.39 (M+1).

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

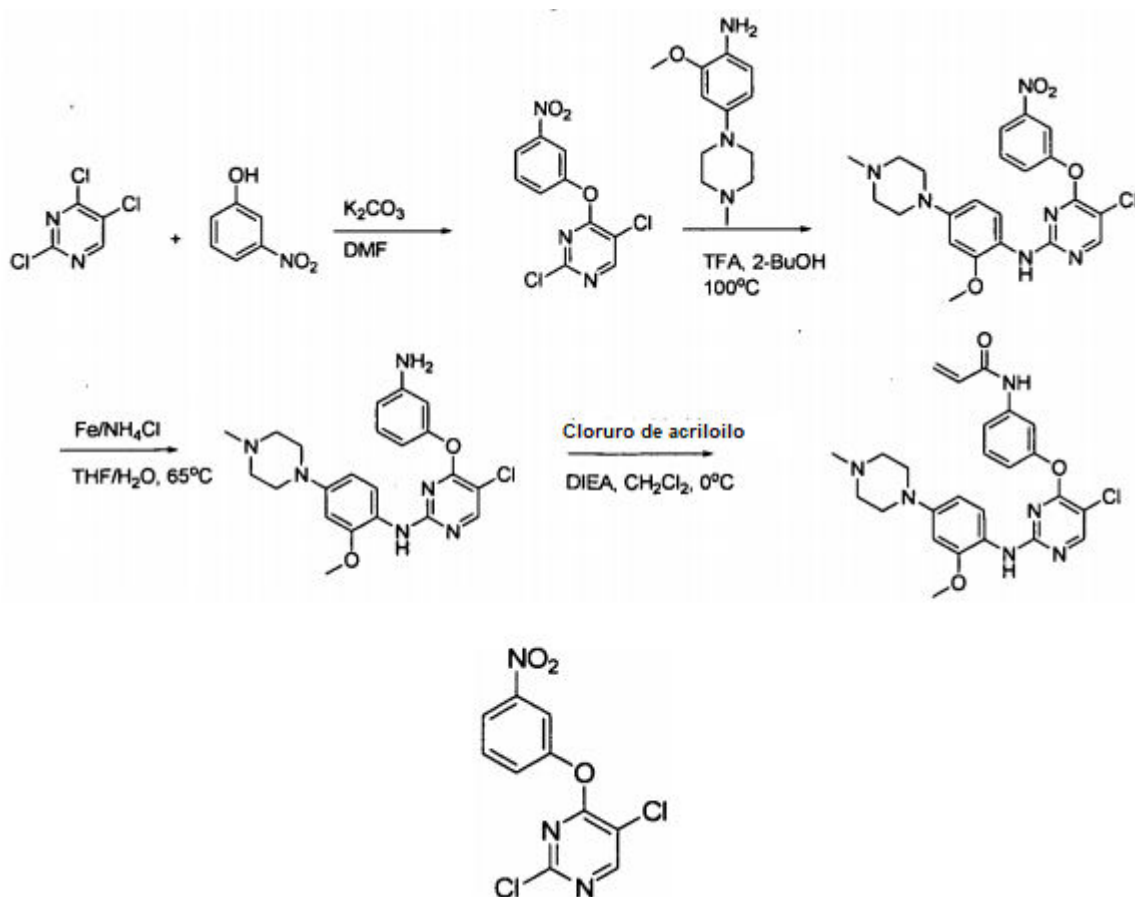


Se disolvió N-(3-(7-(hidroximetil)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida en THF (3 mL). Se adicionó NaHCO_3 (1N, 3 mL) y se agitó durante 2 horas. Después de eliminar el THF, el residuo se purificó por HPLC de fase reversa preparativa para proporcionar 40 mg de sólido de color blanco. ^1H RMN 600 MHz (CH_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.30 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 8.20(m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.77 (m, 1H). MS m/z: 358.36 (M+1).

Los compuestos de la tabla 3 se prepararon según el proceso descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 4

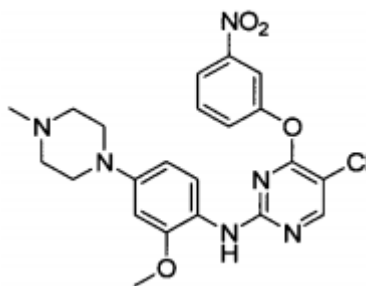
Esquema de síntesis para compuestos halogenados



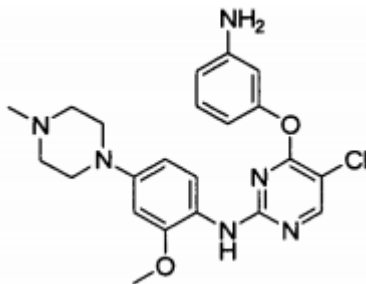
10

2,5-dicloro-4-(3-nitrofenoxi) pirimidina. Se adicionaron carbonato de potasio (2.42 g, 17.5 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (1.0 mL, 8.72 mmol) a la solución de 3-nitrofenol (1.21 g, 8.72 mmol) en DMF (20 mL). La reacción se calentó a 60 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (20 mL) tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 2.24 g (90%) de un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN 600 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.84 (m, 2H); MS m/z: 287.07 (M+1)

15

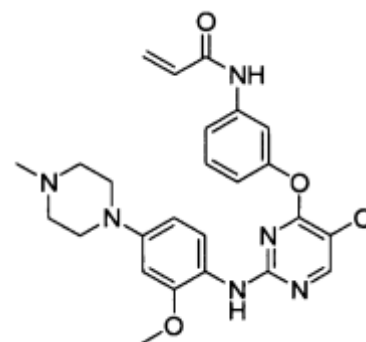


5 5-cloro-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)pirimidin-2-amina. Se cargó un matraz con 2,5-dicloro - 4-(3-nitrofenoxi) pirimidina (1.56 g, 5.45 mmol), 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il) bencenamina (1.21 g, 5.45 mmol), TFA (0.42 mL, 5.45 mmol uL), 2-BuOH (30 mL). La suspensión se calentó a 100 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (50 mL) tres veces. El producto en bruto se purificó usando cromatografía instantánea con diclorometano-metanol-trietilamina 30:1:0.3 (v/v/v) para proporcionar 2.07 g de un sólido de color marrón (81%). ¹H RMN 600 MHz (DMSO d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); MS m/z: 471.91 (M+1)



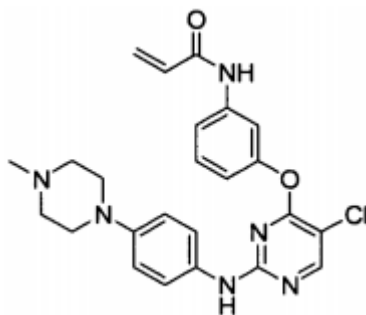
10

15 4-(3-aminofenoxi)-5-cloro-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina. Se disolvió 5-cloro-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(3-nitrofenoxi) pirimidin-2-amina (2.00 g, 4.25 mmol) en THF (50 mL) y se adicionó agua (50 mL). Entonces se adicionaron polvo de hierro (1.19 g, 21.25 mmol) y cloruro de amonio (1.18 g, 21.25 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 65 °C, durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El THF se eliminó a vacío, y el residuo resultante se basificó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (50 mL) tres veces. La capa orgánica se separó y se secó usando sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea con diclorometano-metanol 20:1 para proporcionar 1.42 g de un sólido de color amarillo claro (76%); MS m/z: 441.93 (M+1)

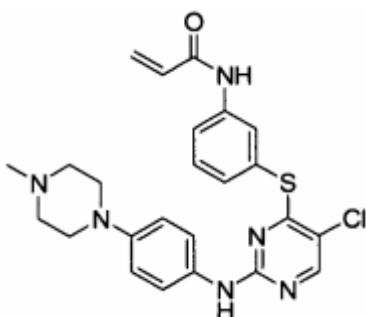


20 N-(3-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida. Se adicionó gota a gota cloruro de acrililo (0.257 mL, 3.18 mmol) a una solución de 4-(3-aminofenoxi)-5-cloro-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)- pirimidin-2-amina (1.40 g, 3.18 mmol) y diisopropiletilamina (0.56 mL, 3.18 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h. Se obtuvieron 1.10 g del compuesto base después de la purificación por cromatografía instantánea con diclorometano-metanol 20:1 (v/v). ¹H RMN 600 MHz (DMSO d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.35 (dd, J=10.2 Hz, 17.4 Hz, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.75 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); MS m/z: 495.97 (M+1)

25

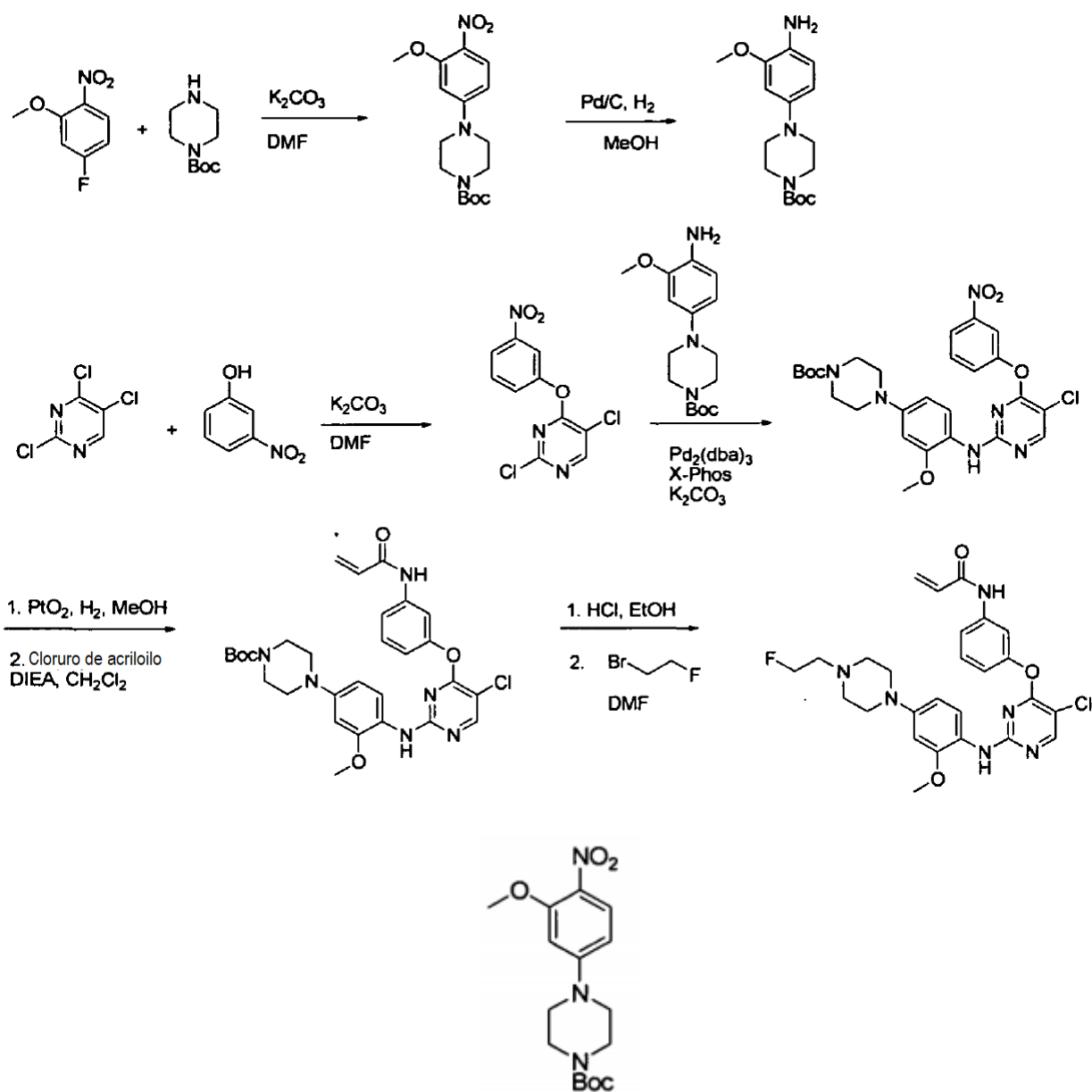


5 N-(3-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida El compuesto base se preparó análogamente como se describió anteriormente, usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)bencenamina para la aminación en pirimidina C2. ^1H RMN 600 MHz (DMSO d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 17.4Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.42 (dd, $J=10.2$ Hz, 16.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=1.8$ Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, $J=1.8$ Hz, 10.2 Hz, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.84 (s, 3H); MS m/z: 465.95 (M+1)



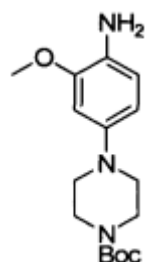
10 N-(3-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida. El compuesto base se preparó análogamente como se describe anteriormente, a partir de 3-nitrobencenotiol y 4-(4-metilpiperazin-1-il) bencenamina. ^1H RMN 600 MHz (DMSO d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.29 (dd, $J=1.8$ Hz, 17.4 Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=1.8$ Hz, 17.4 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.83 (s, 3H); MS m/z: 482.01 (M+1)

Ejemplo 5



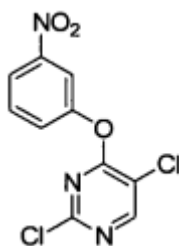
5

tert-butyl 4-(3-methoxy-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato La mezcla de 2-nitro-5-fluoroanisol (2.0 g, 11.7 mmol), N-Boc piperazina (2.18 g, 11.7 mmol), carbonato de potasio (3.2 g, 23.4 mmol) en DMF (30 mL) se calentó a 70°C, durante 12 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto base. MS (M+1): 338.3

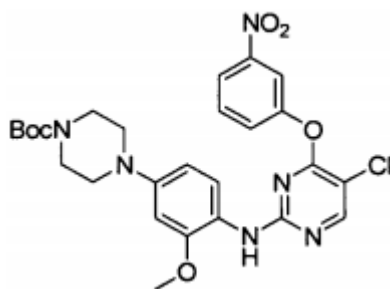


tert-butyl 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato. A una solución de tert-butyl 4-(3-methoxy-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato (3.90 g, 11.6 mmol) en MeOH (100 mL) se le adicionó Pd/C (40 mg). La suspensión se

agitó en hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite. La solución se concentró para proporcionar el compuesto base. MS (M+1): 308.3

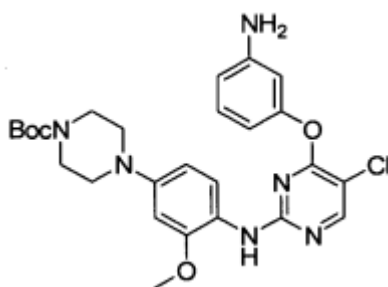


- 5 2,5-dicloro-4-(3-nitrofenoxi) pirimidina. Se adicionaron carbonato de potasio (2.42 g, 17.5 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (1.0 mL, 8.72 mmol) a la solución de 3-nitrofenol (1.21 g, 8.72 mmol) en DMF (20 mL). La reacción se calentó a 60 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró; el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (20 mL) tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 2.24 g (90%) de un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN 600 MHz (DMSO d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.84 (m, 2H); MS m/z: 287.07 (M+1)



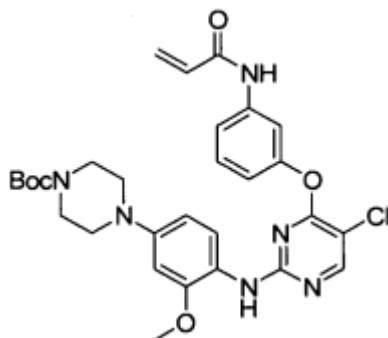
10

- 15 tert-butil 4-(4-(5-cloro-4-(3-nitrofenoxi)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato. Se cargó un matraz con 2,5-dicloro-4-(3-nitrofenoxi) pirimidina (200 mg, 0.7 mmol), tert-butil 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato (215mg, 0.7mmol), Pd₂(dba)₃ (64mg, 0.07mmol), X-Phos (33 mg, 0.07mmol), carbonato de potasio (200mg, 1.4mmol) en 2-BuOH (10mL). La mezcla se degasificó y se calentó a 90 °C, durante 2 horas. La suspensión se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El residuo concentrado se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título. MS(M+1): 558.0

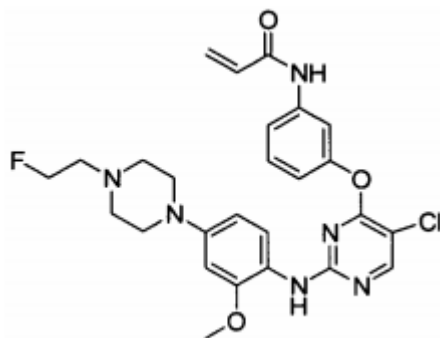


20

- tert-butil 4-(4-(3-aminofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato. Se cargó un matraz con tert-butil 4-(4-(5-cloro-4-(3-nitrofenoxi)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil) piperazina-1-carboxilato (200mg, 0.36mmol), PtO₂ (20 mg) en MeOH. La mezcla se agitó en hidrógeno durante 2 horas y luego se filtró a través de Celite. La solución se concentró para proporcionar el compuesto base.



tert-butil 4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato. Se disolvió tert-butil 4-(4-(4-(3-aminofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato (180mg, 0.34mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). La solución se enfrió en un baño de agua helada. Se adicionaron secuencialmente DIEA (60uL, 0.34mmol) y cloruro de acrililo (330uL, 0.34mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto base.



N-(3-(5-cloro-2-(4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil) acrilamida. A una solución de tert-butil 4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil) piperazina-1-carboxilato (20mg, 0.034mmol) en EtOH (2 mL) se le adicionó HCl (4 M en dioxano, 2 mL). La reacción se agitó durante 1 hora. El solvente fue eliminado. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL). Se adicionaron Cs₂CO₃ (27 mg, 0.068 mmol) y 2-fluorobromoetano (5.3 mg, 0.034 mmol) a la solución anterior. La reacción se calentó a 70 °C, durante 4 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto base.

Ejemplo 6

Estudios Biológicos

Cultivo celular y reactivos

Las líneas celulares de NSCLC mutantes EGFR, HCC827 (del E746_A750), H3255 (L858R), HCC827 GR (del E746_A750/MET amplificado), H1975 (L858R/T790M) y PC9 (del E746_A750) se han caracterizado previamente (Amann, J. et al. Cancer Res 65, 226-35 (2005); Engelman, J. A. et al. Science 316, 1039-43 (2007); Ono, M. et al. Mol Cancer Ther 3, 465-72 (2004); Ogino, A. et al. Cancer Res 67, 7807-14 (2007)). Las células PC9 GR (del E746_A750/T790M) se generaron y se verificó que contenían del E746_A750 en cis con T790M. El ERBB2 amplificado (Calu-3 y H1819) y el mutante (H1781) se obtuvieron de ATCC. Todas las líneas celulares se mantuvieron en RPMI 1640 (Cellgro; Mediatech Inc., Herndon, CA) suplementado con 10% de FBS 100 unidades/mL de penicilina, 100 unidades/mL de estreptomina y glutamina 2 mM. H3255 se mantuvieron en medio ACL-4 (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con FBS al 5%, penicilina 100 unidades/mL, estreptomina 100 unidades/mL y glutamina 2 mM.

Las células Ba/F3 mutantes de EGFR y ERBB2 y las células NIH-3T3 se han caracterizado previamente (Engelman, J. A. et al. Cancer Res 67, 11924-32 (2007); Yuza, Y. et al. Cancer Biol Ther 6 (2007)). Las mutaciones EGFR C797S y ERBB2 T798I se introdujeron usando mutagénesis de sitio dirigido utilizando el kit Quick Change Site-Directed Mutagenesis (Stratagene; La Jolla, CA) según las instrucciones del fabricante (Mukohara, T. et al. J Natl Cancer Inst 97, 1185-94 (2005)). Las secuencias de oligonucleótidos están disponibles bajo pedido. Todos los constructos se confirmaron mediante secuenciación de ADN. Las construcciones se enviaron al vector retroviral JP1540 usando el BD Creator™ System (BD Biosciences). Ba/F3 de células NIH-3T3 se infectaron con retrovirus según protocolos estándar, como se describió previamente (Engelman, J. A. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 102, 3788-93 (2005); Zhao, J. J. et al. Cancer Cell 3, 483-95 (2003)). Las poblaciones estables se obtuvieron por selección en puromicina (2 µg/ml).

Inhibidores de la quinasa

Gefitinib se obtuvo de fuentes comerciales y se purificó a través de una extracción con acetato de etilo. El producto resultante se verificó mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas por electroaspersión (LC-MS). CL-387,785 se obtuvo de EMD (Gibbstown, NJ). HKI-272 se obtuvo de Medicilon Inc. (Shanghai, China). La estructura de HKI-272 se confirmó LC-MS y la resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C (RMN). Se determinó que HKI-272 era > 95% puro mediante LC-MS. Las soluciones madre de todos los fármacos se prepararon en DMSO y se almacenó a -20 °C.

Ensayos de proliferación celular y crecimiento

Se evaluó el crecimiento y la inhibición del crecimiento mediante el ensayo MTS. Este ensayo, un procedimiento colorimétrico para determinar el número de células viables, se basa en la biorreducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -5-(3-carboximetoxifenil) -2-(4- sulfenil)-2H-tetrazolio (MTS) por las células a un producto de formazan que es soluble en un medio de cultivo celular, se puede detectar espectrofotométricamente y se realizó según procedimientos previamente establecidos (Mukohara, T. et al. J Natl Cancer Inst 97, 1185-94 (2005); Paez, J. G. et al. Science 304, 1497-500 (2004); Engelman, J. A. et al. J Clin Invest 116, 2695-2706 (2006). Las células NSCLC o Ba/F3 se expusieron al tratamiento durante 72 horas. y el número de células utilizadas por experimento determinado empíricamente y se estableció previamente. Todos los puntos experimentales se establecieron en seis a doce pocillos y todos los experimentos se repitieron al menos tres veces. Los datos se visualizaron gráficamente utilizando GraphPad Prism versión 5.0 para Windows, (GraphPad Software; www.graphpad.com). Las curvas se ajustaron usando un modelo de regresión no lineal con una respuesta de dosis sigmoidal.

Anticuerpos y transferencia Western

Las células cultivadas en las condiciones previamente especificadas se lisaron en la siguiente solución reguladora de lisis: Tris 20 mM, pH 7.4/NaCl 150 mM/Nonidet P-40 al 1%/glicerol al 10%/EDTA 1 mM/EGTA 1 mM/pirofosfato de sodio 5 mM/NaF 50 mM/ β -glicerofosfato 10 mM/vanadato de sodio 1 mM/DTT 0.5 mM/leupeptina 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ /pepstatina 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ /apoproteína 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ /PMSF 1 mM. Después de la lisis celular, los lisados se centrifugaron a 16,000 x g durante 5 minutos a 4 °C. El sobrenadante se usó para procedimientos posteriores. Los análisis de transferencia de Western se realizaron después de la separación mediante electroforesis SDS/PAGE y transferencia a membranas de nitrocelulosa. La inmunotransferencia se realizó según las recomendaciones de los fabricantes de anticuerpos. La unión del anticuerpo se detectó usando un sistema mejorado de quimioluminiscencia (New England Nuclear Life Science Products Inc.). Se obtuvieron anticuerpos anti-fosfo-Akt (Ser-473), anti-total-Akt y anti-EGFR de Cell Signaling Technology. Los anticuerpos de EGFR fosfo-específicos (pY1068), ERK1/2 totales, fosfo-ERK1/2 (pT185/pY187) se compraron a Biosource International Inc.

Espectrometría de masas

Para el análisis espectral de masa de proteína intacto, las proteínas T790M solo y con pequeñas moléculas unidas se inyectaron en una trampa de proteína POROS 20 R2 y se desalinizaron con ácido trifluoroacético al 0.05% (TFA) a una velocidad de flujo de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$. Las proteínas se eluyeron en el espectrómetro de masas usando un gradiente lineal de acetonitrilo al 15% -75% (v/v) durante 4 minutos a 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ usando un sistema de HPLC Shimadzu (LC-10ADvp). Se realizaron análisis de proteínas intactas en un instrumento LCT-Premier (Waters Corp., Milford, MA, USA) equipado con una fuente estándar de electroaspersión. El voltaje capilar era de 3.2 kV y el voltaje del cono de 35 V. Se usó nitrógeno como gas de desolvatación. Se aplicaron una temperatura de fuente de 175 °C y una temperatura de desolvatación de 80 °C. El instrumento se calibró mediante la infusión de una solución de 500 fmol/ μL de mioglobina y la precisión de la masa fue menos de 10 ppm.

Digestión de pepsina y análisis de péptidos

Para la elucidación del sitio de modificación, las tres proteínas (50 pmol cada una) se digirieron fuera de línea con pepsina en una proporción enzima: sustrato de 1: 1. La digestión con pepsina se realizó en una solución reguladora de fosfato de potasio (KH_2PO_4 75 mM/ K_2HPO_4 75 mM) pH 2.5. La reacción se llevó a cabo durante 5 minutos en hielo. Los péptidos resultantes se inyectaron en un sistema Waters nanoAcquity UPLC (Waters, Milford, MA) y se atraparon y desalaron durante 3 min a 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ y luego se separaron en 60 min mediante un gradiente 8%-40% de acetonitrilo: agua a 40 $\mu\text{L}/\text{min}$. La columna de separación fue una ACQUITY UPLC C18 BEH (Aguas) de 1.0 x 100.0 mm que contenía partículas de 1.7 μm .

Se obtuvieron espectros de masas con un Waters QTOF Premier equipado con una fuente de ESI estándar (Waters Corp., Milford, MA, USA). La configuración del instrumento fue la siguiente: el capilar fue de 3.5kV, la energía de colisión de la trampa a 6V, el cono de muestreo a 37 V, la temperatura de la fuente de 100 °C y la temperatura de desolvatación de 250 °C. Los espectros de masas se adquirieron en un intervalo m/z de 100 a 2000. La precisión de la masa se aseguró mediante calibración con 100 fmol/ μL de GFP, y fue menos de 10 ppm en todos los experimentos. La identificación de los fragmentos pépticos se llevó a cabo mediante una combinación de análisis de masa exacta y MSE12 usando software de identidad personalizado de Waters Corporation. MSE se realizó mediante una serie de

energías de colisión bajas-altas que aumentaban de 5-25 V, por lo que se garantiza la fragmentación apropiada de todos los péptidos peptídicos que eluyen del sistema LC.

Generación de cohortes de ratón y tratamiento con WZ-4002

- Se generaron ratones EGFR-TL (T790M/L858R) como se describió previamente (Li, D. et al. Cancer Cell 12, 81-93 (2007)). Se generaron y caracterizaron ratones bitransgénicos inducibles con T790M (TD) con delección en el exón 19 del EGFR. En resumen, la delección del exón 19 se introdujo en el gen de EGFR humano a través de mutagénesis de sitio dirigido en pTRE2-hyg-EGFR-T790M. Las construcciones se digirieron luego con XhoI para liberar todo el alelo que contiene Tet-op-EGFR TDbeta-globina PolyA. A continuación, se generaron ratones transgénicos por inyección de la construcción en huevos fertilizados con FVB/N. La progenie se genotipó mediante PCR exactamente de la misma forma que se informó. Los fundadores se cruzaron con ratones CCSP-rtTA y se identificaron y expandieron ratones bitransgénicos inducibles con expresión alta e inducible del transgen mutante de hEGFR para posteriores análisis y experimentos. Todos los ratones fueron alojados en un ambiente libre de patógenos en la Harvard School of Public Health y se manipularon estrictamente según Good Animal Practice definidas por Office of Laboratory Animal Welfare, y todo el trabajo con animales se realizó con la aprobación de Dana-Farber Cancer Institute IACUC.
- Las cohortes de EGFR TL/CCSP-rtTA y EGFR TD/CCSP-rtTA se sometieron a una dieta de doxiciclina a las 5 semanas de edad para inducir la expresión de EGFR mutante. Estos ratones se someten a MRI después de 6 a 8 semanas de dieta con doxiciclina para documentar y cuantificar la carga de cáncer de pulmón antes de ser asignados a diversas cohortes de estudio de tratamiento. Hay un mínimo de 3 ratones por grupo de tratamiento. A continuación, los ratones se tratan con vehículo (NMP (10% de 1-metil-2-pirrolidinona: 90% de PEG-300) solo o WZ4002 con 25 mg/kg de sonda diaria. Después de 2 semanas de tratamiento, estos ratones se someten a una segunda ronda de MRI para documentar su respuesta al tratamiento. Las MRI y la medición de la carga tumoral se realizaron como se describió previamente (Li, D. et al. Cancer Cell 12, 81-93 (2007); Ji, H. et al. Cancer Cell 9, 485-95 (2006)).

Exploración de MRI y medición del volumen tumoral

- Los ratones se anestesiaron con isoflurano al 1% en una mezcla de oxígeno/aire. Las tasas respiratorias y cardíacas de los ratones anestesiados se controlaron usando Biotrig Software. Los animales fueron procesados en imágenes con una adquisición rápida con secuencia de mejora de relajación (RARE) (TR = 2000 ms, efecto TE = 25 ms) en los planos coronal y axial con un grosor de corte de 1 mm y con un número suficiente de cortes para cubrir todo el pulmón. El tamaño de la matriz de 128 X 128 y un campo de visión (FOV) de 2.5 cm X 2.5 cm² se usaron para todas las imágenes. Con la misma geometría y descrita anteriormente, también se obtuvieron imágenes de los ratones con una secuencia de eco de gradiente rápido (GEFI) (TR = 180 ms, efecto TE = 2.2 ms) con activación respiratoria y cardíaca, en ambos planos coronal y axial. El procedimiento detallado para la exploración de MRI se ha descrito previamente (Li, D. et al. Cancer Cell 12, 81-93 (2007); Ji, H. et al. Cancer Cell 9, 485-95 (2006)).

Análisis inmunohistoquímicos

- Se realizó la tinción con hematoxilina y eosina (H&E) de las secciones tumorales en el Department of Pathology at the Brigham and Women's Hospital. La inmunohistoquímica se realizó en secciones formales de tumores integradas en parafina fija. Los anticuerpos usados fueron: EGFR total y fosfo-EGFR Y1068 (Cell Signaling Technology) y Ki67. La apoptosis se midió contando los cuerpos nucleares en las secciones teñidas con H&E y mediante un ensayo de etiquetado terminal con mella de dUTP-biotina (TUNEL) mediado por la desoxinucleotidil-transferasa terminal.

Análisis farmacocinéticos

- Administración de la dosis: todos los ratones se pesan antes de la administración de la dosis y se asignaron aleatoriamente. Para la administración intravenosa, la solución recién preparada de WZ-4002 se administra a un nivel de dosis de 1 mg/kg a través de la vena de la cola a una velocidad lenta y constante. El volumen de dosificación para administración intravenosa es de 5 ml/kg. La suspensión recién preparada de WZ-4002 se administra a una dosis oral de 10 mg/kg, mediante intubación estomacal usando una aguja de alimentación oral de calibre 16. El volumen de dosificación para el grupo de dosis oral es de 10 mL/kg.

- Muestras de sangre: Se recogen muestras de sangre (0.06 mL) de la vena safena de cada ratón a intervalos regulares. Durante cada punto de muestreo, las muestras de sangre se recogen en microtubos etiquetados que contienen K2EDTA como anticoagulante. Las muestras se centrifugan a 4000 rpm durante 10 min a 4 ± 2 °C (Modelo de centrifuga: Kubota 3500). La cantidad recuperada de plasma de cada muestra se transfiere a microtubos etiquetados. Las muestras de plasma se almacenan a -70 °C hasta el bioanálisis.

Bioanálisis de muestras: El procedimiento bioanalítico para la determinación de WZ-4002 en plasma de ratón se desarrolla usando un equipo LC-MS/MS. El procedimiento está parcialmente validado antes del análisis de la muestra.

Análisis farmacocinético: los parámetros farmacocinéticos de WZ-4002 tales como T_{max} , C_{max} , AUC, CL, V_d , $T_{1/2}$ y la biodisponibilidad en plasma de ratón se determinan a partir de los datos de concentración-tiempo usando análisis no compartimental (WinNonlin Enterprise version 5.2, Pharsight Corporation, USA).

Análisis de recuento de glóbulos blancos y creatinina en suero

- 5 Se recogió sangre del vehículo y ratones tratados con WZ-4002 en tubos apropiados y se analizaron en el laboratorio clínico del Boston Children's Hospital.

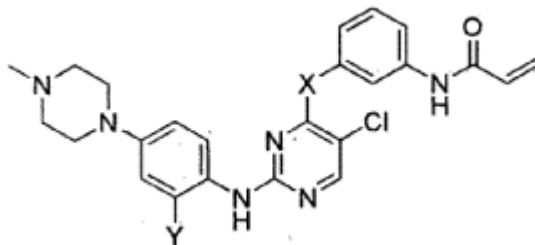
Análisis estadístico

Se realizaron análisis estadísticos utilizando una prueba t de Student de dos colas no emparejada. Un valor p de menos de 0.05 se consideró significativo.

- 10 La selectividad entre EGFR de tipo salvaje y los mutantes L858R/T790M o delección de Exón 19/T790M EGFR se midió usando ensayos de proliferación celular en los que la proliferación celular es completamente dependiente de la actividad de la quinasa. Por ejemplo, se usaron células murinas Ba/F3 transfectadas con una versión apropiada de EGFR de tipo salvaje (tal como VIII, que contiene un dominio WT EGFR quinasa), o células Ba/F3 transfectadas con L858R/T790M o delección del exón19/T790M. Los ensayos de proliferación se realizaron en un intervalo de concentraciones de inhibidor (10 μ M, 3 μ M, 1.1 μ M, 330 nM, 110 nM, 33 nM, 11 nM, 3 nM, 1 nM) y se calculó una EC50. Por ejemplo, el compuesto 2-2 (WZ4002) exhibió una selectividad de aproximadamente 20 veces para inhibir la proliferación de Ba/F3 dependiente del mutante L858R/T790M (IC50 = 8 nM) respecto al EGFR de tipo salvaje (EC50 = 157 nM) y 80 veces para la delección de Exón 19/mutante T790M (EC50 = 2 nM) respecto al EGFR de tipo salvaje (EC50 = 157 nM).
- 15
- 20 Un procedimiento alternativo para medir los efectos sobre la actividad de EGFR es analizar la fosforilación de EGFR. Se transfectó EGFR de tipo salvaje o mutante (L858R/T790M o Del19/T790M) en células NIH-3T3 (que normalmente no expresan EGFR endógeno) y se analizó la capacidad del inhibidor (usando las concentraciones anteriores) para inhibir la fosforilación de EGFR. Las células se expusieron a concentraciones crecientes de inhibidor durante 6 horas y se estimularon con EGF durante 10 minutos. Los efectos sobre la fosforilación de EGFR se analizaron mediante transferencia de Western utilizando anticuerpos de EGFR fosfoespecíficos (Y1068). Por ejemplo, se requirió una concentración de aproximadamente 10-100 nM del compuesto 2-2 (WZ4002) para inhibir completamente la fosforilación de L858R/T790M EGFR en células 3T3, mientras que se requirió 1-10 μ M para inhibir EGFR de tipo salvaje. La relación de selectividad en este documento es 10-100 veces.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



en la que X = O e Y = H, X = O e Y = OMe, o X = S e Y = H.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una enfermedad.
3. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en la que la enfermedad es cáncer.
4. El compuesto para el uso de la reivindicación 3, en la que el cáncer en dicho sujeto alberga una mutación de EGFR.
5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en la que dicha mutación de EGFR se selecciona de T790M, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q, una delección en el exón 19, o una inserción en el exón 20.

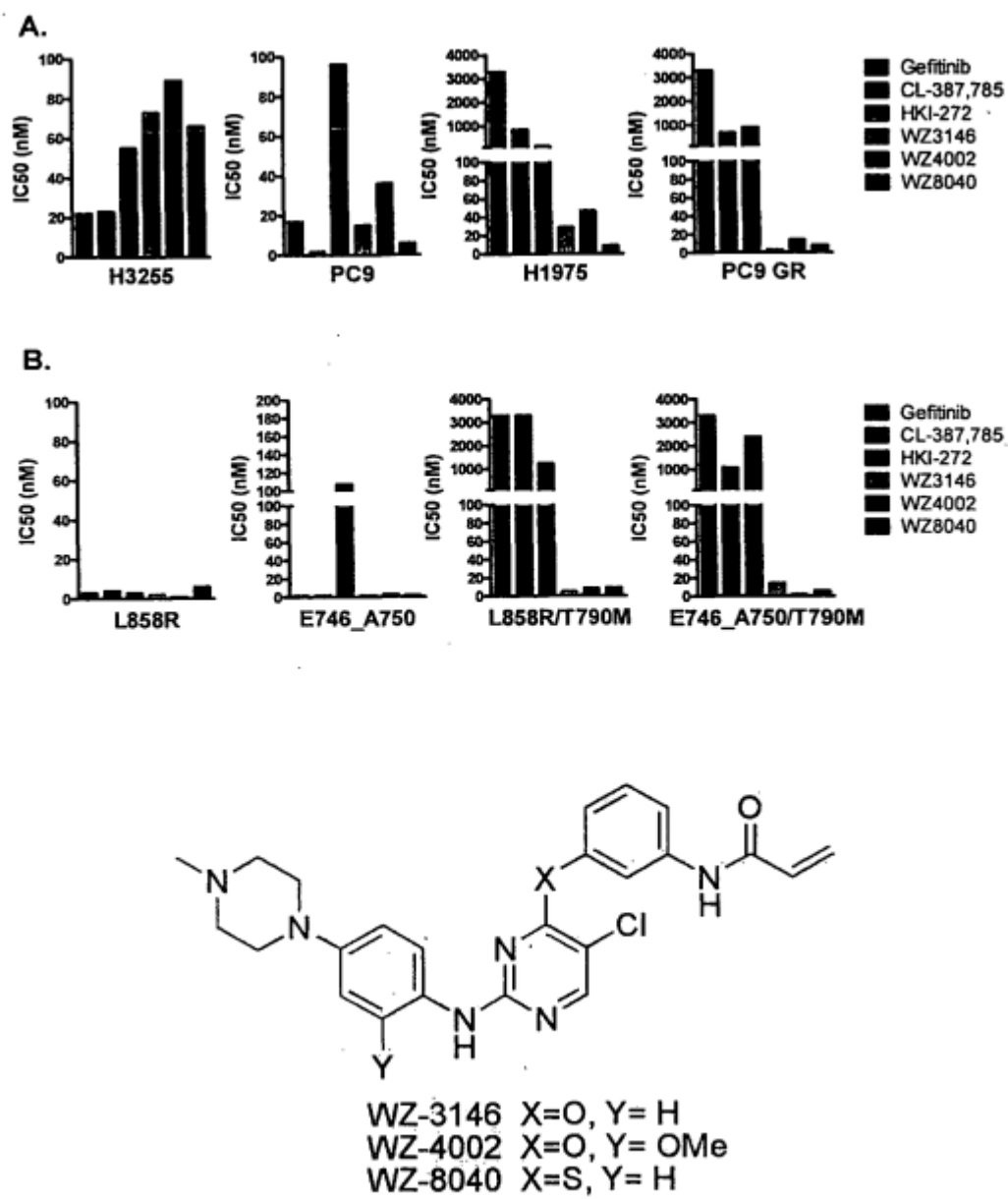


Figura 1

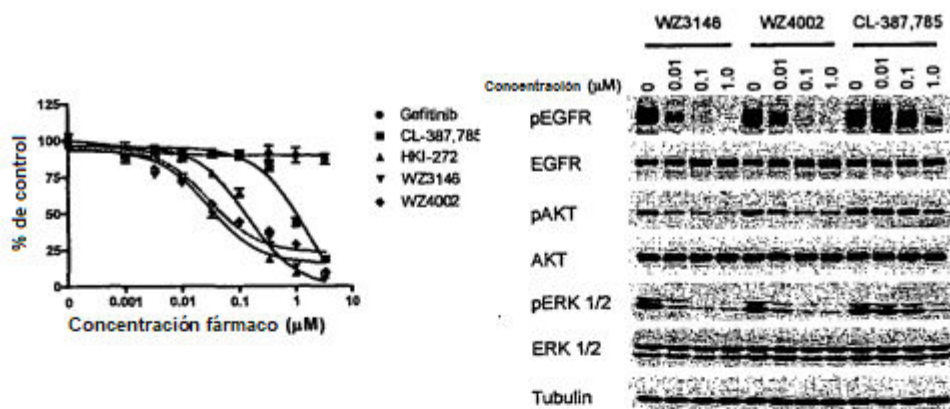


Figura 2A

Figura 2B

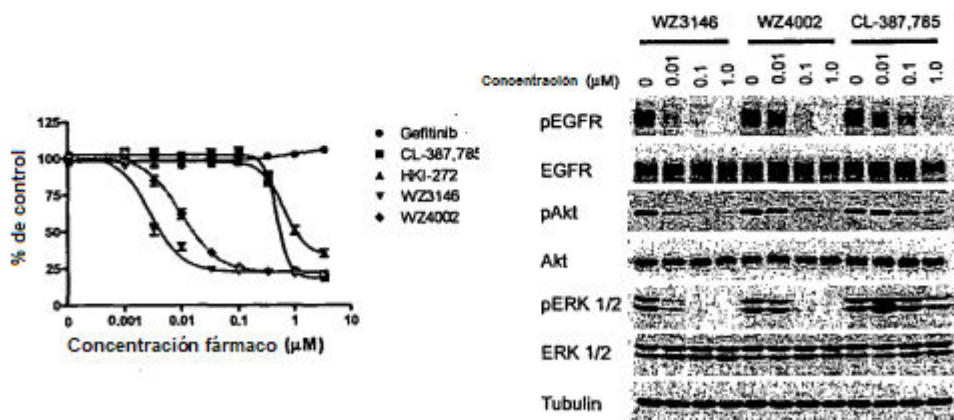


Figura 3A

Figura 3B

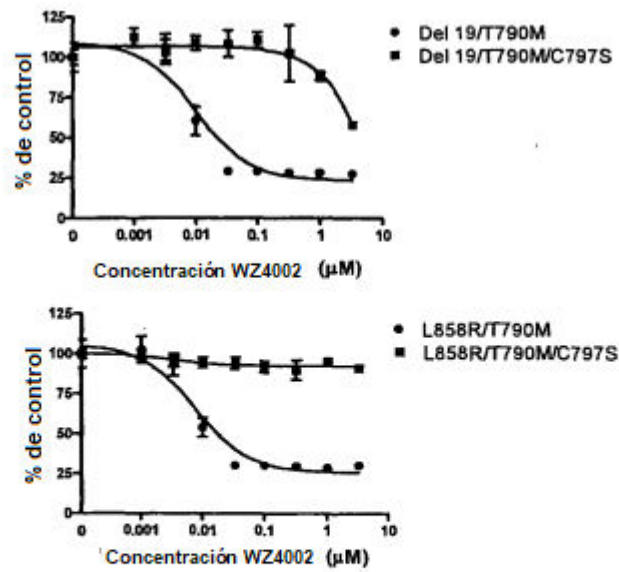
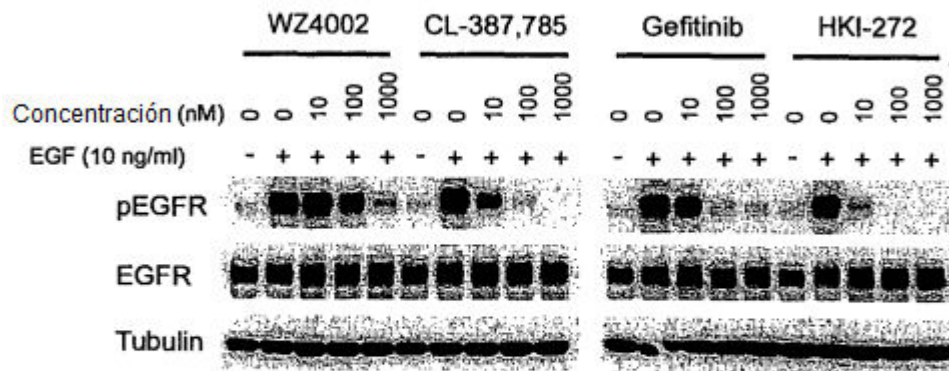
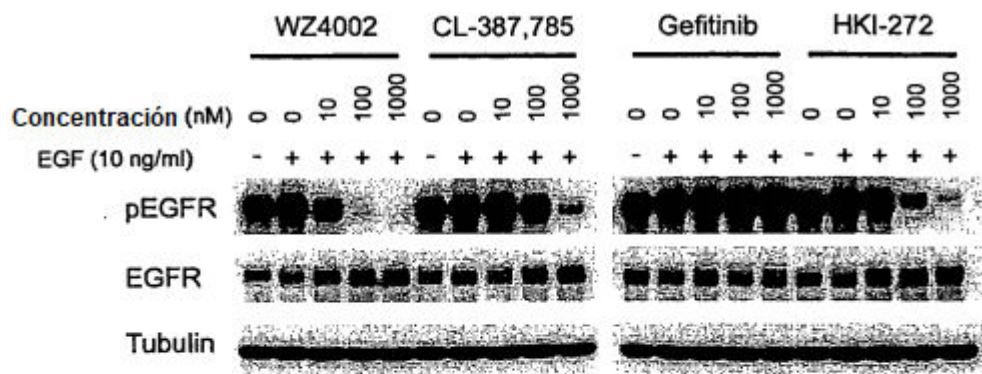


Figura 4



WT EGFR

Figura 5



EGFR L858R/T790M

Figura 6

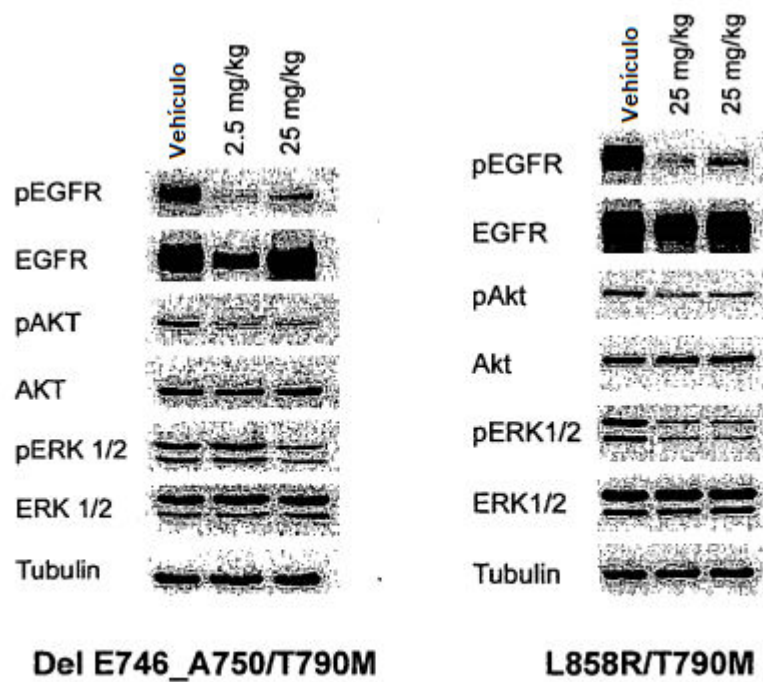


Figura 7

Línea Celular	Mutación EGFR o ERBB2	Gefitinib	CL-387,785	HKI-272	WZ3146	WZ4002	WZ8040
HCC827	EGFR Del E746_A750	8 nM	2 nM	94 nM	3 nM	5 nM	1 nM
PC9	EGFR Del E746_A750	17 nM	2 nM	96 nM	15 nM	36 nM	6 nM
H3255	EGFR L858R	22 nM	23 nM	55 nM	73 nM	89 nM	66 nM
H1975	EGFR L858R/T790M	> 3.3 µM	850 nM	153 nM	29 nM	47 nM	9 nM
PC9 GR	EGFR Del E746_A750/T790M	> 3.3 µM	660 nM	876 nM	3 nM	14 nM	8 nM
HCC827 GR	EGFR E746_A750/MET amp	> 3.3 µM	> 3.3 µM	> 3.3 µM	> 3.3 µM	> 3.3 µM	> 3.3 µM
H1819	ERBB2 amp	307 nM	116 nM	12 nM	429 nM	924 nM	738 nM
Calu-3	ERBB2 amp	2.7 µM		54 nM	743 nM	1.96 µM	915 nM
H1781	ERBB2 Ins G776V, C	> 3.3 µM	88 nM	84 nM	736 nM	1.51 µM	744 nM
HN11	EGFR & ERBB2 WT	244 nM	217 nM	33 nM	750 nM	2.13 µM	1.82 µM

Figura 8. Eficacia en líneas celulares con diferentes genotipos EGFR y ERBB2

Linea celular Ba/F3	Gefitinib	CL-387,785	HKI-272	WZ3146	WZ4002	WZ8040
<i>EGFR</i>						
L858R	3 nM	4 nM	3 nM	2 nM	2 nM	6 nM
L858R/T790M	> 3.3 μ M	3.3 μ M	1.25 μ M	5 nM	8 nM	9 nM
L858R/T790M/C797S	> 3.3 μ M	2.69 μ M	2.17 μ M	2.74 μ M	> 3.3 μ M	2.01 μ M
E746_A750	2 nM	2 nM	108 nM	2 nM	3 nM	2 nM
E746_A750/T790M	> 3.3 μ M	1.06 μ M	2.37 μ M	14 nM	2 nM	6 nM
E746_A750/T790M/C797S	> 3.3 μ M	3.17 μ M	2.27 μ M	2.55 μ M	> 3.3 μ M	2.54 μ M
vIII	454 nM	2 nM	16 nM	66 nM	157 nM	48 nM
vIII/T790M						
A767_V769dupASV	> 3.3 μ M	2.81 μ M	265 nM	632 nM	1.86 μ M	306 nM
<i>ERBB2</i>						
WT	760 nM	26 nM	< 1 nM	24 nM	113 nM	32 nM
WT/T798I						
Ins G776V, C	1.9 μ M	8 nM	< 1 nM	10 nM	35 nM	20 nM
Ins 774YVMA	2.3 μ M	75 nM	< 1 nM	248 nM	619 nM	374 nM

Figura 9. Eficacia si células Ba/F3 con diferentes genótipos

	Fármaco				
	4002			3146	
	Puntuación Ambit		Kd	Puntuación Ambit	
	0.1 μ M	10 μ M		0.1 μ M	10 μ M
Concentración					
Gen					
ALK	NB	0.7	300	NB	NB
ARK5	18	0.65	91	5.4	0
BLK	NB	0.75	220	2	0
BMX	NB	8.6	NB	6.8	NB
BTK	17	0.1	36	0.45	0.2
DCAMKL3	NB	0.35	910	0.35	NB
EGFR	19	0.1	46	6.5	0
EGFR del E746 A750	12	0.2	12	4.5	0
EGFR del L747 E749, A750P	6.5	0.05	14	2.4	0
EGFR del L747 S752,P753S	10	0.4	NB	6.6	0.15
EGFR del L747 T751, Sins	13	0	NB	7	0
EGFR del S752 I759	12	0.25	28	5.8	0.05
EGFR G719S	NB	0.35	NB	34	0.05
EGFR G719C	NB	0.3	NB	NB	0.2
EGFR L858R	10	0.1	29	3.9	0.05
EGFR L861Q	12	0.05	NB	4.8	0
ERBB4	23	0.25	28	4	0.03
FLT3 D835Y	NB	0.8	33	NB	0.8
GCN2	NB	0.35	140	NB	0.3
GAK	NB	0.45	91	NB	0.45
ITK	21	0.55	43	0.55	0.2
JAK3	NB	0.4	150	NB	0.05
PLK4	NB	0.2	100	NB	0.1
FAK	33	0.1	78	NB	0.35
SNARK	28	0.3	10	NB	0

Figura 10. Resumen de datos de enlace Ambit para WZ-4002 y WZ-3146. Las Kds para quinasas seleccionadas también se muestran para WZ-4002.

Compuesto	IC ₅₀ (μM)				
	Tipo salvaje	TEL-BMX	TEL-BLK	TEL-JAK2	TEL-JAK3
WZ-4002	7.56	0.048	0.756	3.76	2.82
WZ-3146	1.82	0.0004	0.02	1.98	0.035

Figura 11. Resumen de actividad inhibidora de WZ-4002 y WZ-3146 frente células Ba/F3 que expresan quinasas de fusión

Formulación	PEG 300/D5W 3:1
Dosis	20 mg/kg
Ruta	Sonda nasal
C _{max} (nM)	866.72
T _{max} (h)	0.5
AUC ₀₋₅ (hrs*nM)	2592
C _{última} (nM)	296.76
T _{última} (h)	5
AUC ₀₋₅ h/dosis [(min*μg/ml)/(mg/kg)]	3.85

Figura 12. Parámetros farmacocinéticos de WZ4002

Tiempo (h)	Concentración en Plasma (nM)
0.5	866.72
1.0	689.13
3.0	500.23
5.0	296.79

Figura 13. Concentración media en plasma de WZ4002 a través del tiempo después de la administración oral única a 20 mg/Kg. Todos los estudios PK son de una media de dos animales

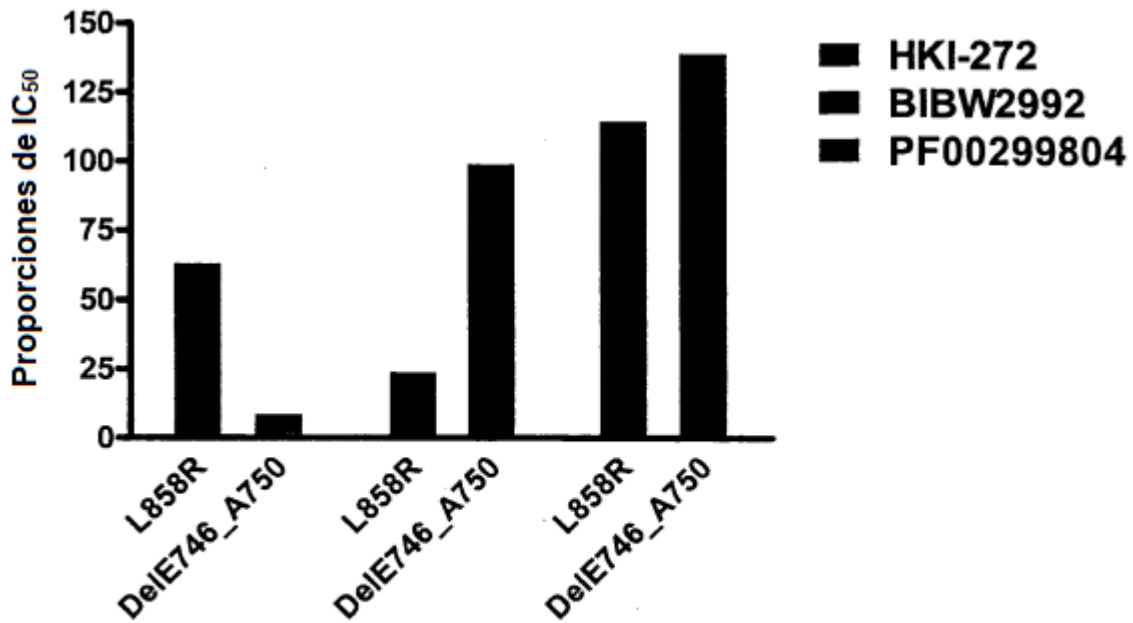


Figura 14. Proporciones de IC₅₀ de inhibidores de EGFR irreversibles actualmente en desarrollo clínico. Para cada fármaco, se muestran las proporciones de IC₅₀ en células Ba/F3 con y sin T790M para un genotipo dado (por ejemplo, (L858R/T790M)/L858R).

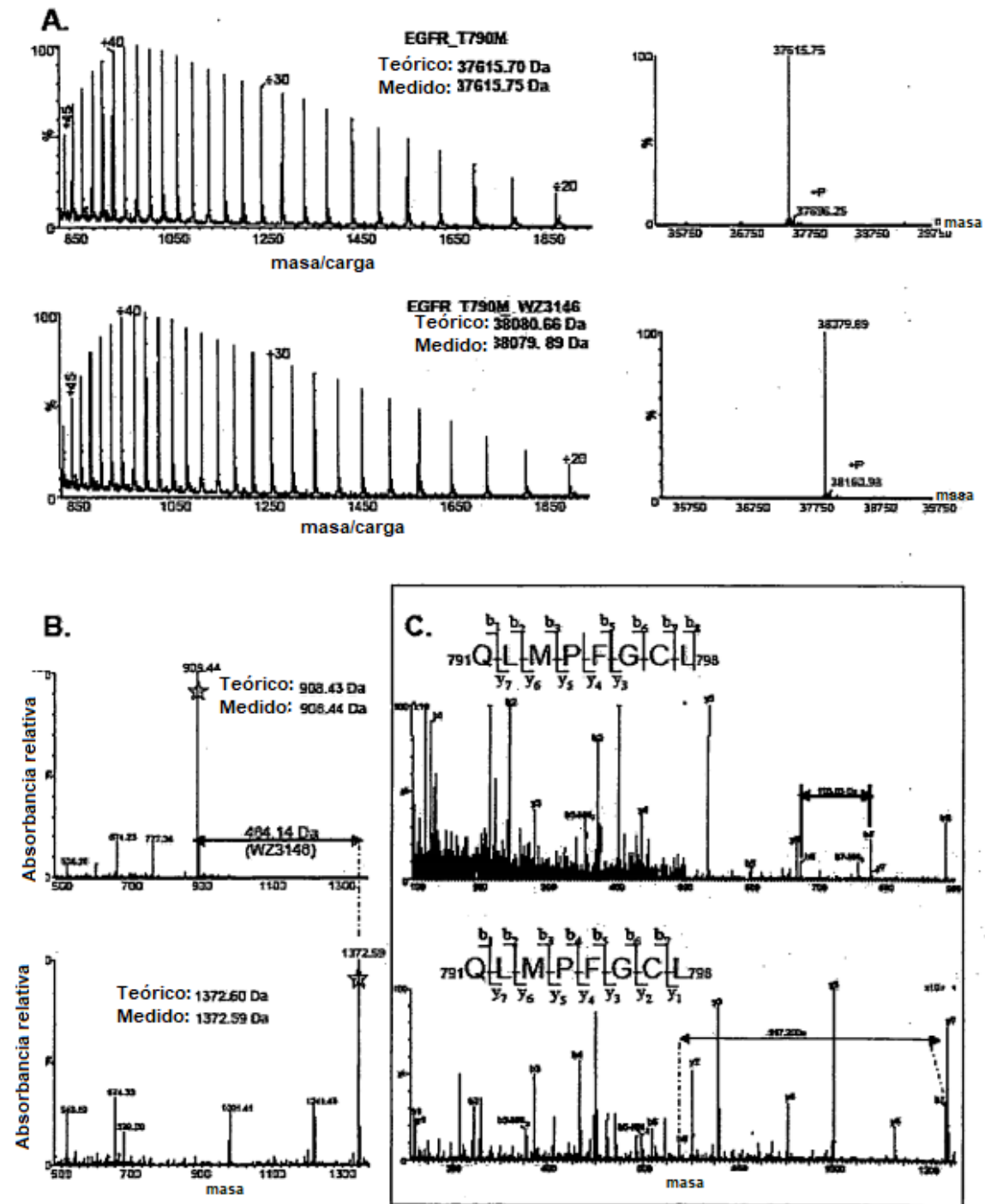


Figura 15 - Análisis de espectrometría de masas de la modificación T790M EGFR por WZ3146. (A) Espectros de masa ESI intactos de la unión libre y del inhibidor. Los datos en bruto de m/z se muestran a la izquierda y los espectros transformados de masa solo se muestran a la derecha. Los pesos moleculares medidos y teóricos de la versión no modificada, así como la versión modificada de cada proteína se indican. En los espectros de masas transformados, se indican los picos

correspondientes a una fosforilación. (B) Espectros de ESI-MS transformados de péptidos digeridos con pepsina de T790M sin modificar (panel superior) y modificados con WZ3146 (panel inferior). Los picos a 908.44 y 1372.59 Da se asignaron al péptido péptico 791-798 en el que el Cys797 se modificó covalentemente mediante el compuesto WZ3416 (panel inferior). Todos los iones en estos espectros de masas se han convertido a un solo estado de carga. Los otros picos que aparecen en los espectros de masa corresponden a otros péptidos pépticos que no son significativos para ser discutidos en este párrafo. (C) Espectros MS/MS del péptido péptico 791-798 solo (panel superior) y modificado covalentemente (panel inferior). Las diferencias de masa entre los fragmentos de los iones b6 y b7 (color azul) y y1 e y2 (color verde) indican que Cys797 fue el sitio de unión covalente de WZ3146 en T790M.

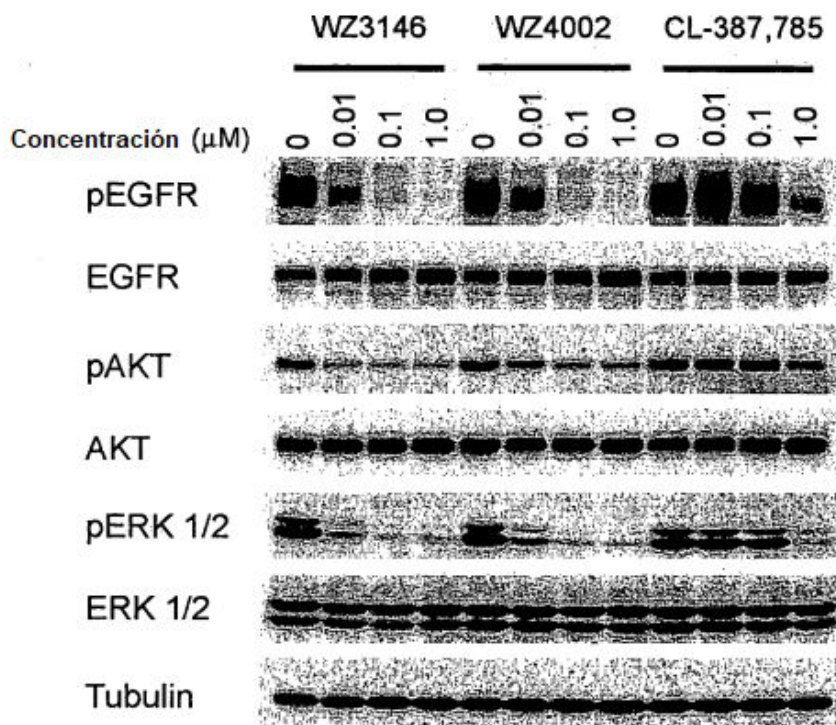


Figura 16- Comparación de WZ-3146, WZ-4002 y CL-387,785 en la señalización de EGFR en células H1975. Las células se trataron con las concentraciones indicadas de cada fármaco durante 6 horas. Los extractos celulares se inmunotransfirieron para detectar las proteínas indicadas.

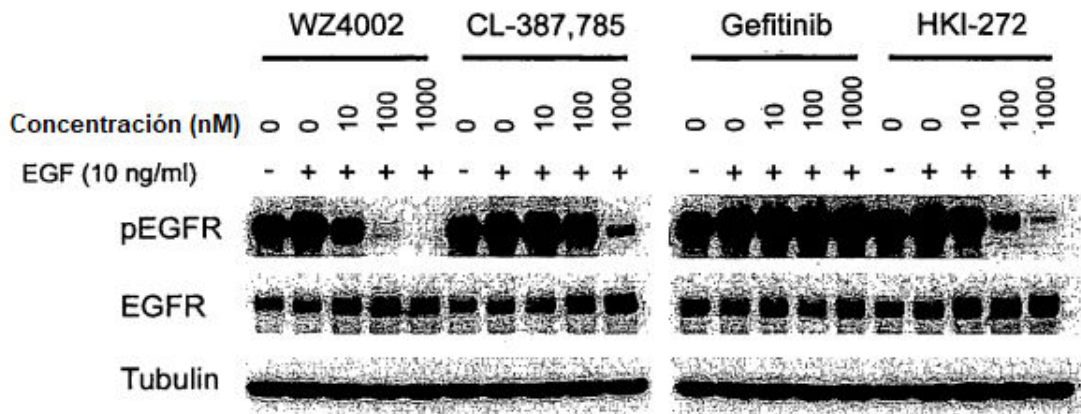


Figura 17. Comparación de inhibidores de EGFR sobre la capacidad para inhibir la fosforilación de EGFR en células 3T3 que expresan L858R/T90M. Las células se trataron con las concentraciones indicadas de cada fármaco durante 16 horas y se estimularon con EGF (10 ng/ml) 15 minutos antes de la lisis. Los extractos celulares se inmunotransfrieron para detectar las proteínas indicadas.

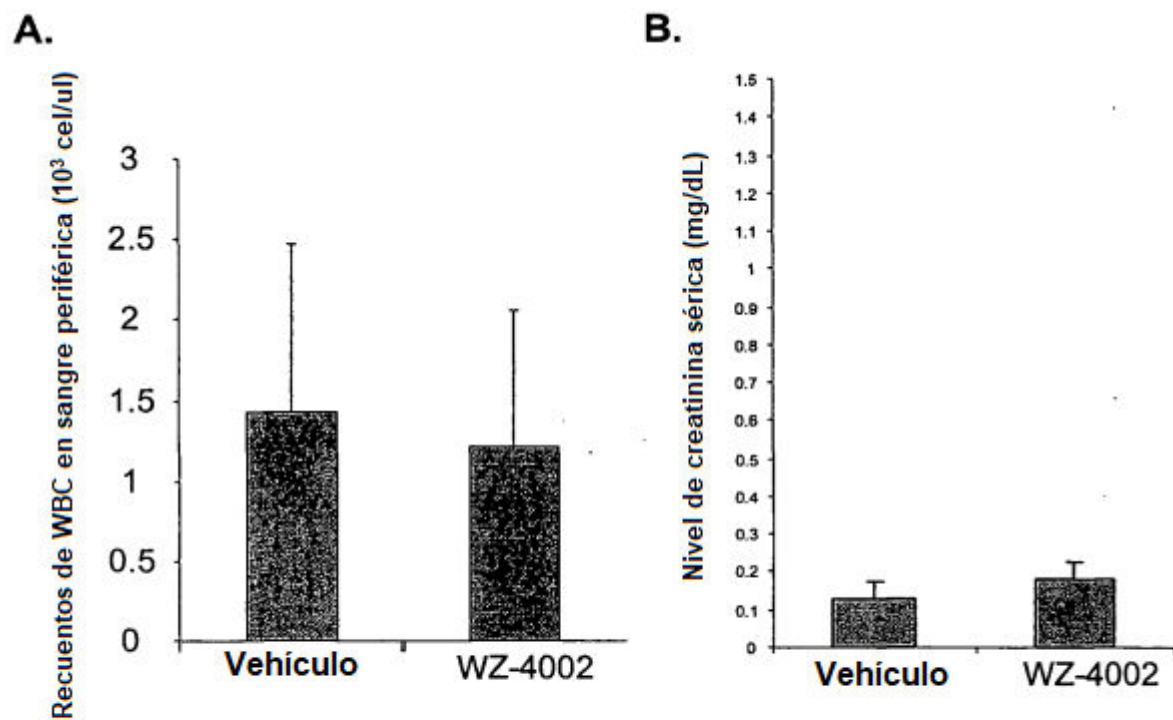


Figura 18. Evaluación de WBC (A.) y creatinina sérica (B.) en vehículo y ratones tratados con WZ-4002 del E746_A750/T790M después de 2 semanas de tratamiento continuo. Los datos obtenidos de 6 ratones en cada cohorte. Se registran la media y la desviación estándar.