

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 002**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2011 PCT/US2011/058610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12061299**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2011 E 11838624 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2635284**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

13.09.2011 US 201161534323 P

01.11.2010 US 409080 P

09.11.2010 US 411829 P

10.11.2010 US 412330 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.07.2020

73 Titular/es:

**CELGENE CAR LLC (100.0%)
AON House, 30 Woodbourne Avenue
Pembroke HM 08, BM**

72 Inventor/es:

**LEE, KWANGHO;
NIU, DEQIANG;
PETTER, RUSSELL, C.;
BAEVSKY, MATTHEW, FRANK y
SINGH, JUSWINDER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 776 002 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

Compuestos heterocíclicos y usos de los mismos

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) selectivos de mutantes. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y dichas composiciones para su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

Las proteínas tirosina quinasas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato de ATP o GTP a un residuo de tirosina ubicado en un sustrato proteico. Los receptores de tirosina quinasas actúan transmitiendo señales desde el exterior de una célula al interior de la misma mediante la activación de efectores mensajeros secundarios por medio de un evento de fosforilación. Estas señales promueven una diversidad de procesos celulares, que incluyen la proliferación, la utilización de carbohidratos, la síntesis de proteínas, la angiogénesis, el crecimiento celular y la supervivencia celular.

Existe un fuerte precedente para la implicación del EGFR en el cáncer humano porque más del 60% de todos los tumores sólidos sobreexpresan al menos una de estas proteínas o sus ligandos. La sobreexpresión de EGFR se encuentra comúnmente en tumores de mama, pulmón, cabeza y cuello y vejiga.

Se han identificado mutaciones activadoras en el dominio de tirosina quinasa de EGFR en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (Lin, N. U.; Winer, E. P., Breast Cancer Res 6: 204-210, 2004). Los inhibidores reversibles Tarceva (erlotinib) e Iressa (gefitinib) actualmente son el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones activadoras. Las mutaciones activadoras más comunes son L858R y delE746-A750.

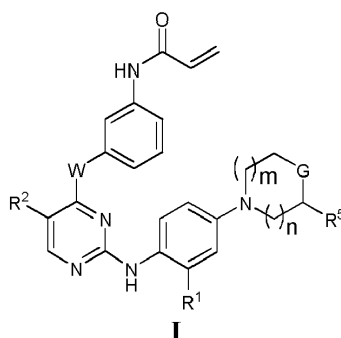
Además, en la mayor parte de los pacientes que recaen, se ha detectado resistencia a fármacos adquirida, tal como la mutación del residuo guardián T790M, en al menos la mitad de dichos pacientes clínicamente resistentes. Además, la T790M también puede ser preexistente, pudiendo haber un papel oncogénico independiente para la mutación T790M. Por ejemplo, hay pacientes con la mutación L858R/T790M que nunca recibieron tratamiento con gefitinib. Además, las mutaciones T790M en EGFR de línea germinal están vinculadas con ciertos cánceres de pulmón familiares. El documento US2010/249092 divulga derivados de pirimidina como inhibidores de EGFR.

Algunos fármacos actuales en desarrollo, incluidos inhibidores covalentes de segunda generación, tales como BIBW2992, HKI-272 y PF-0299804, son eficaces contra la mutación de resistencia T790M, pero muestran toxicidades limitantes de la dosis debido a la inhibición concurrente de EGFR WT. Por consiguiente, sigue siendo necesario encontrar inhibidores de la quinasa de EGFR selectivos de mutante útiles como agentes terapéuticos.

Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de la quinasa de EGFR selectivos de mutantes. La presente invención se refiere a compuestos de fórmula III-a tal como se define en la reivindicación 1, estableciéndose formas de realización preferidas en las reivindicaciones dependientes. Los compuestos de la presente divulgación tienen la fórmula general I:

50



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que cada uno de n, m, W, G, R¹, R² y R⁵ es tal como se define y se describe en el presente documento.

55

Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar cánceres asociados con una o más mutaciones de EGFR. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento.

5 Los compuestos proporcionados por la presente invención también son útiles para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

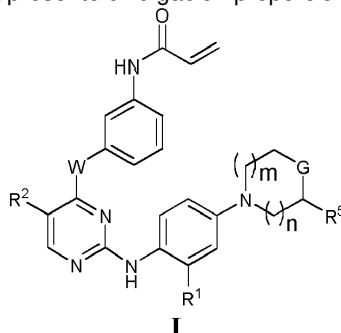
Breve descripción de los dibujos

10 La figura 1 representa el análisis por EM que confirma la modificación covalente de EGFR T790M/L858R por el compuesto I-4.

Descripción detallada de determinadas formas de realización

15 1. Descripción general de los compuestos de la invención

En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es 0, 1 o 2;

25 m es 0, 1 o 2, no siendo m y n simultáneamente 0;

W es -O- o -NH-;

30 R¹ es -OR;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄;

R² es -CF₃, Cl o Br;

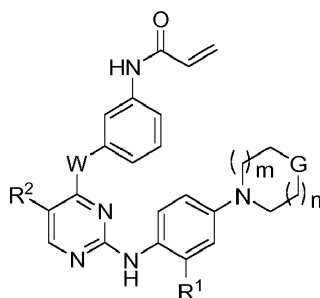
35 G es -O-, -NR³-, -S(O)₂- o -CH(OR⁴)-;

R³ es -C(O)-R, -C(O)OR, -C(O)NHR, -SO₂-R, -SO₂NH₂, -C(O)-alquileo C₁₋₄-OH o -SO₂-alquileo C₁₋₄-OH;

40 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄; y

R⁵ es hidrógeno o -C(O)OR.

En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:



I-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2, no siendo m y n simultáneamente 0;

W es -O- o -NH-;

R¹ es -OR;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄;

R² es -CF₃, Cl o Br;

G es -O-, -NR³- o -CH(OR⁴)-;

R³ es -C(O)-R, -C(O)OR, -C(O)NHR, -SO₂-R, -SO₂NH₂, -C(O)-alquileo C₁₋₄-OH o -SO₂-alquileo C₁₋₄-OH; y

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquileo C₁₋₄" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada bivalente, lineal o ramificada, que tiene 1-4 átomos de carbono.

En algunas formas de realización, n es 0 y G es -CH(OR⁴)-.

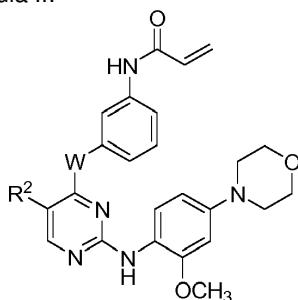
En algunas formas de realización, m es 0 y G es -CH(OR⁴)-.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I-a en la que W es -NH-.

En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I-a en la que W es -NH- y R² es -CF₃.

En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o I-a en la que W es -O- y R² es -Cl.

En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I-a en la que G es -O-, formando así un compuesto de fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que W y R² son tal como se han definido anteriormente para la fórmula I y I-a.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula II en la que W es -NH-.

5 En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula II en la que W es -NH- y R² es -CF₃.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, I-a o II en la que se aplican al menos una o las dos características siguientes:

- 10 (a) W es -O- o -NH- y
 (b) R² es -CF₃ o Cl.

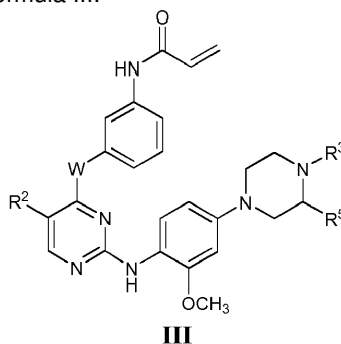
15 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, I-a o II en la que se aplican al menos una o las dos características siguientes:

- (a) W es -O- y
 20 (b) R² es -CF₃ o Cl.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, I-a o II en la que se aplican al menos una o las dos características siguientes:

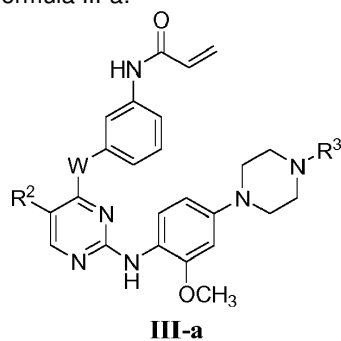
- 25 (a) W es -NH- y
 (b) R² es -CF₃ o Cl.

30 En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I en la que G es -NR³-, formando así un compuesto de fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que W, R² y R³ son tal como se han definido anteriormente para la fórmula I.

35 En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-a en la que G es -NR³-, formando así un compuesto de fórmula III-a:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que W es -NH-, R² es -CF₃ y R³ es tal como se ha definido anteriormente para la fórmula I.

Tal como se ha definido anteriormente, el grupo R³ de la fórmula III o III-a es -C(O)-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquileo C₁₋₄-OH o -SO₂-alquileo C₁₋₄-OH. Un experto en la técnica apreciará que el sustituyente R³ en el nitrógeno de piperazina hace que el nitrógeno sea "no básico". Se apreciará que dicho resto de nitrógeno no básico no es susceptible de actuar como un aceptor de protones en comparación, por ejemplo, con la amina secundaria correspondiente o el derivado sustituido con alquilo de la misma.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en la que W es -NH-.

En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en la que W es -NH- y R² es -CF₃.

En determinadas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III en la que W es -O- y R² es -Cl.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en las que se aplican al menos una; al menos dos o las tres características siguientes:

(a) W es -O- o -NH-;

(b) R² es -CF₃ o Cl y

(c) R³ es -C(O)CH₃ o -SO₂CH₃.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en las que se aplican al menos una; al menos dos o las tres características siguientes:

(a) W es -NH-;

(b) R² es -CF₃ o Cl y

(c) R³ es -C(O)CH₃.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en las que se aplican al menos una; al menos dos o las tres características siguientes:

(a) W es -NH-;

(b) R² es -CF₃ o Cl y

(c) R³ es -SO₂CH₃.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en las que se aplican al menos una; al menos dos o las tres características siguientes:

(a) W es -O-;

(b) R² es -CF₃ o Cl y

(c) R³ es -C(O)CH₃.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en las que se aplican al menos una; al menos dos o las tres características siguientes:

(a) W es -O-;

(b) R² es Cl y

(c) R³ es -C(O)CH₃.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en las que se aplican al menos una; al menos dos o las tres características siguientes:

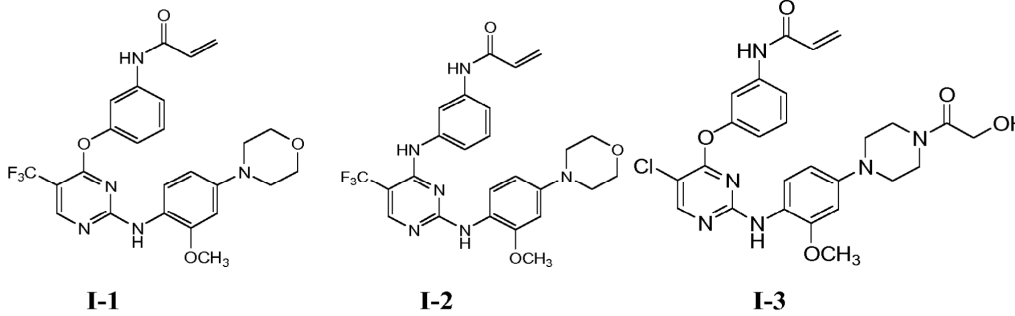
- 5 (a) W es -O-;
 (b) R² es -CF₃ o Cl y
 (c) R³ es -SO₂CH₃.

10 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula III y la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III-a en las que se aplican al menos una; al menos dos o las tres características siguientes:

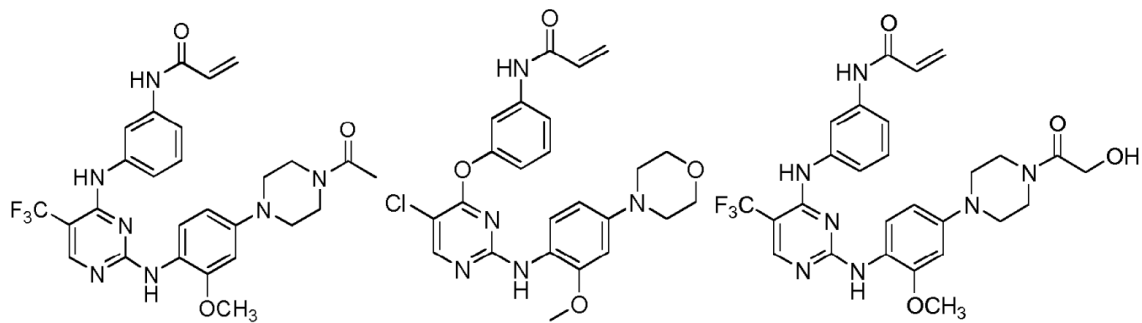
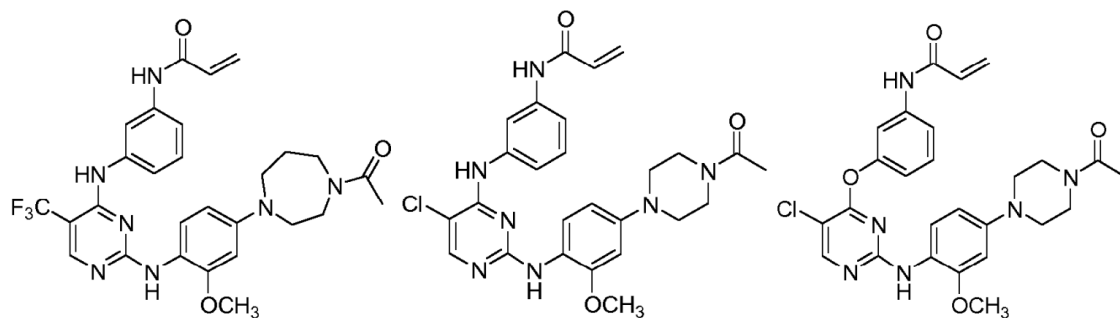
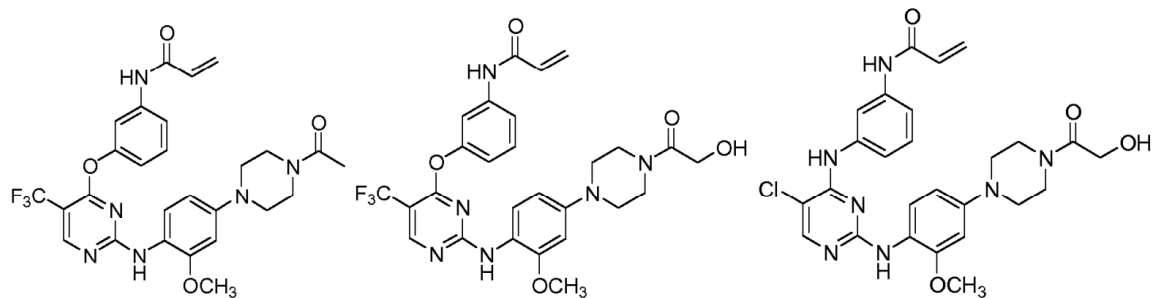
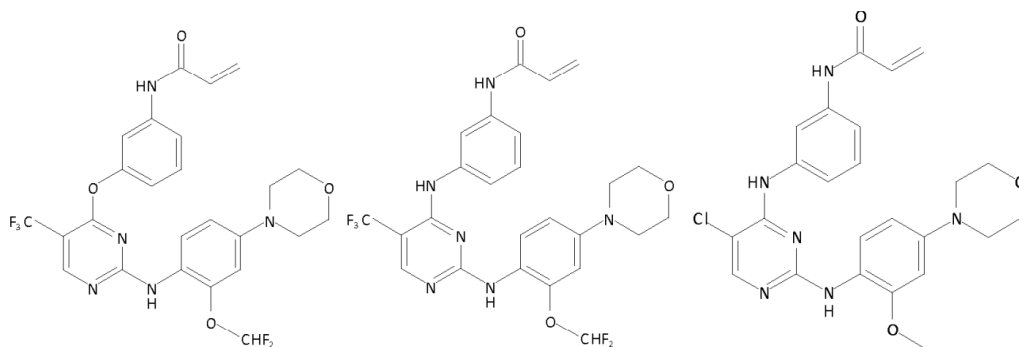
- 15 (a) W es -O-;
 (b) R² es Cl y
 (c) R³ es -SO₂CH₃.

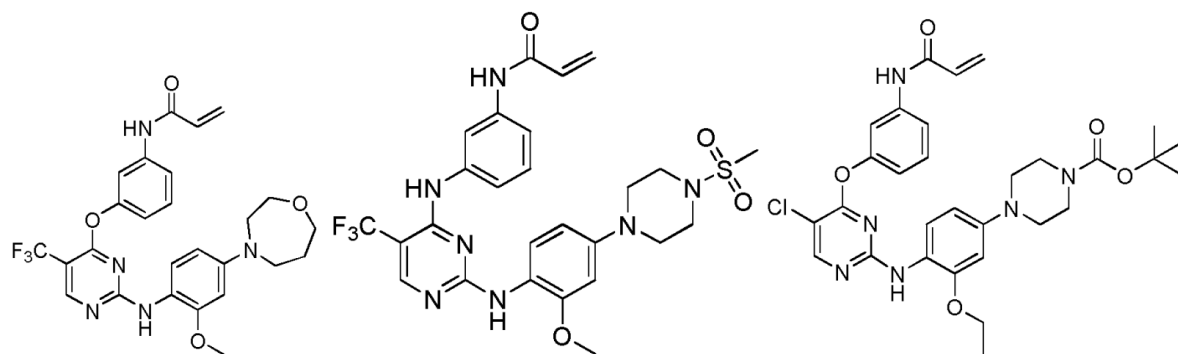
20 En la tabla 1 siguiente se expone compuestos ejemplares de fórmula I. Los compuestos que no son de fórmula III-a tal como se define en la reivindicación 1 se proporcionan como ejemplos de referencia.

Tabla 1. Compuestos ejemplares



25

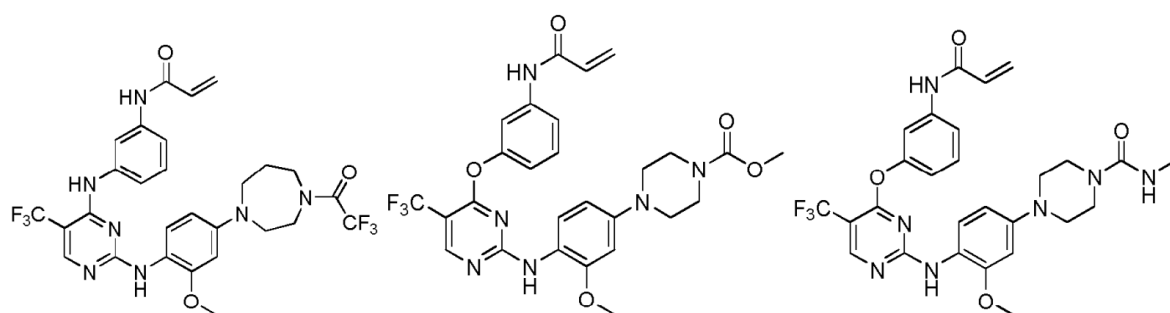
**I-4****I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15**



I-16

I-17

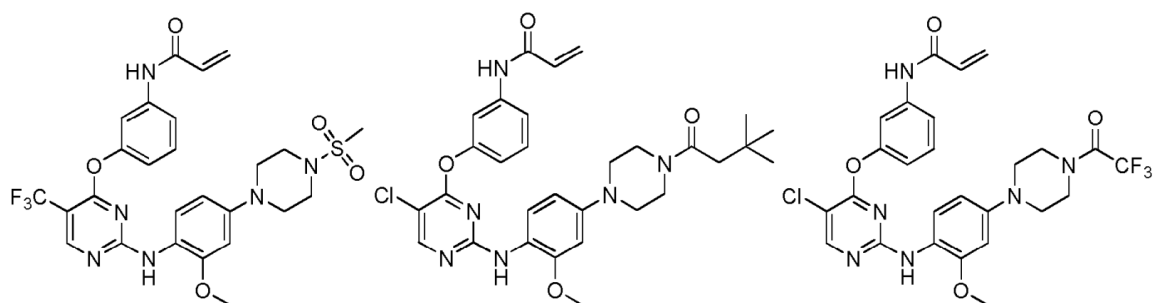
I-18



I-19

I-20

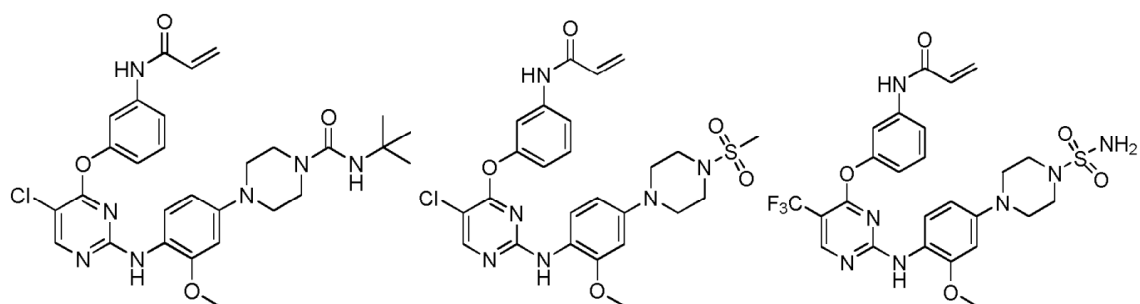
I-21



I-22

I-23

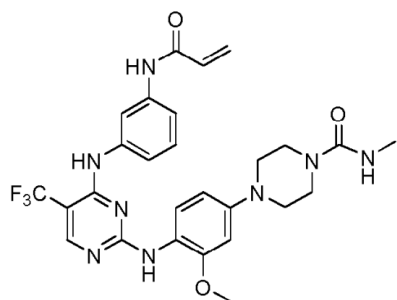
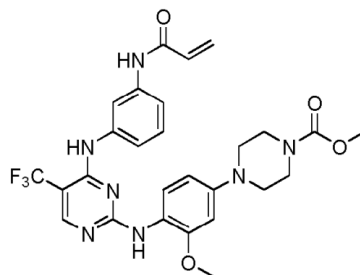
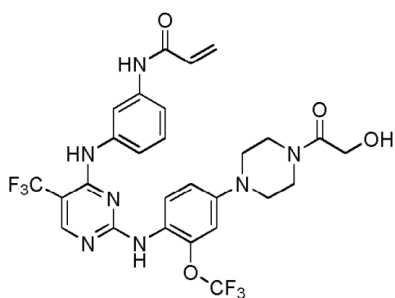
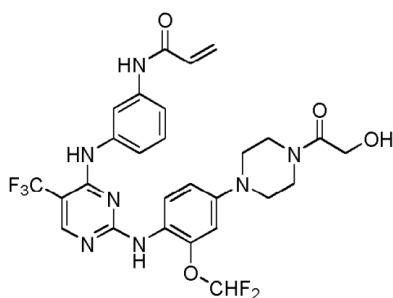
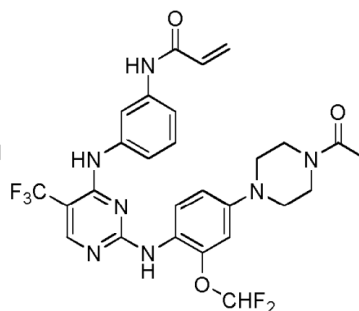
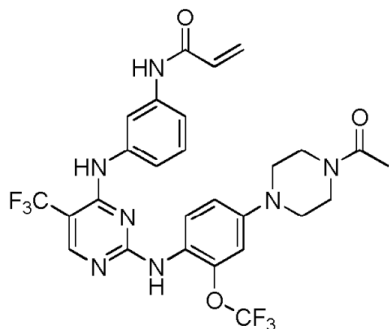
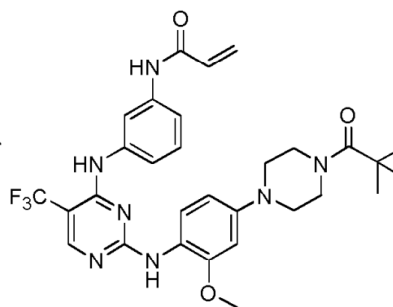
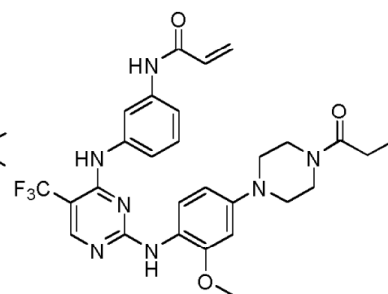
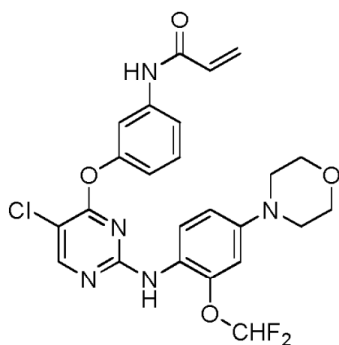
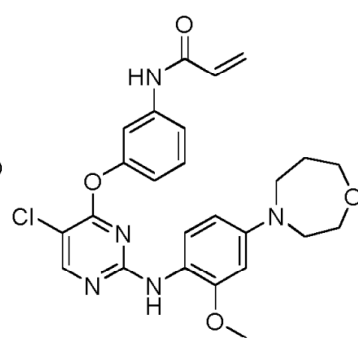
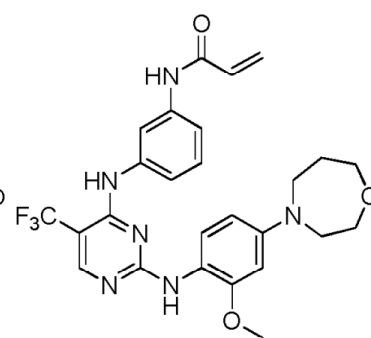
I-24

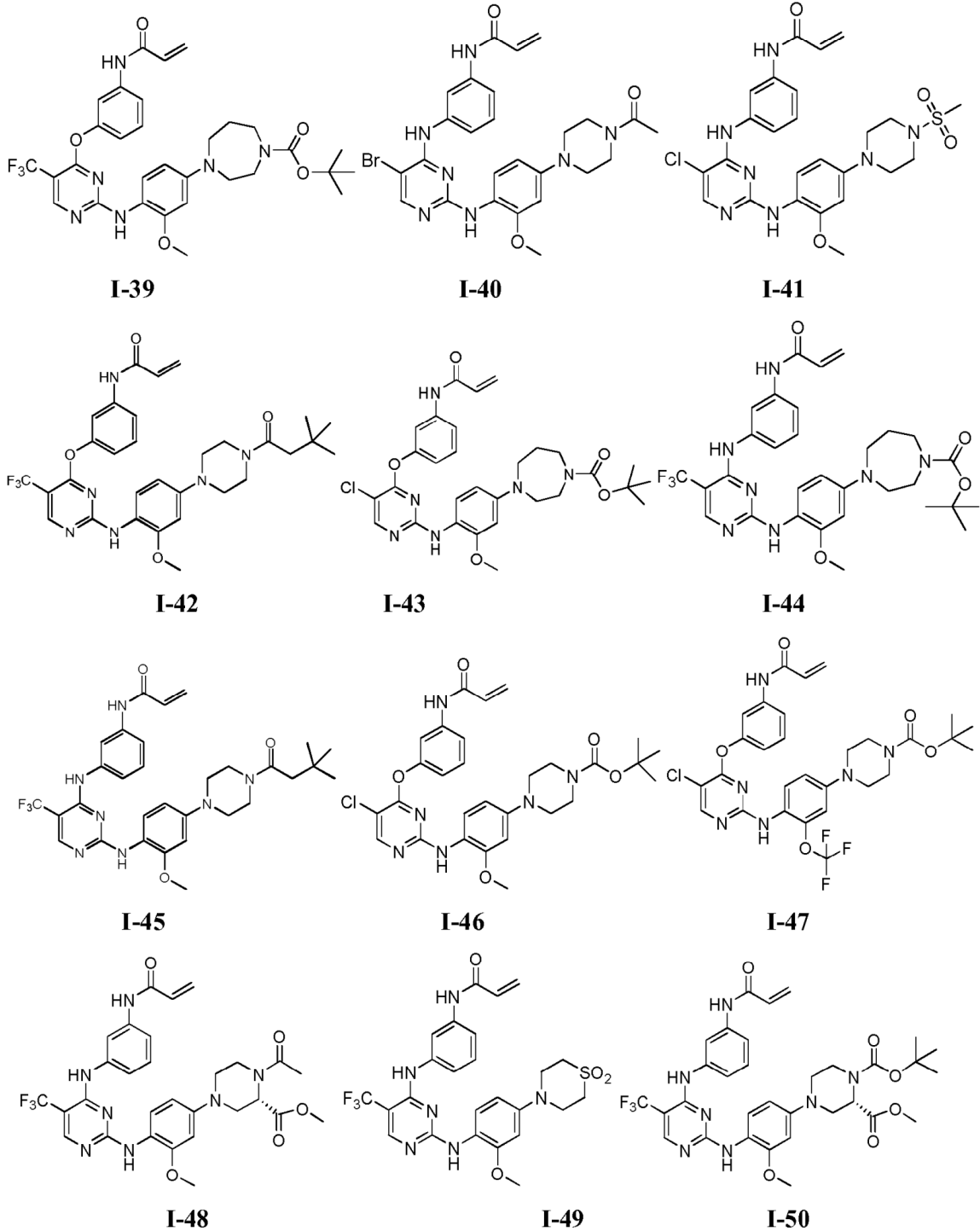


I-25

I-26

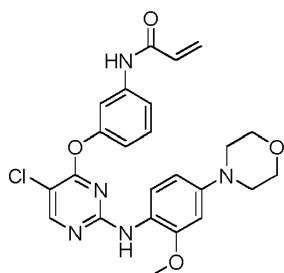
I-27

**I-28****I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36****I-37****I-38**



5 En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto expuesto en la tabla 1 anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos que no son de fórmula III-a tal como se define en la reivindicación 1 se proporcionan como ejemplos de referencia.

En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado no tiene la estructura



I-5

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del ámbito de un juicio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas 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., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas 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 oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos utilizados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior-sulfonato y arilsulfonato.

2. Descripción de formas de realización ejemplares

Tal como se describe en detalle en el presente documento, más adelante, los compuestos proporcionados son inhibidores selectivos de al menos una mutación de EGFR. Se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos proporcionados son inhibidores selectivos de al menos una mutación de EGFR en comparación con EGFR de tipo silvestre ("WT"). En determinadas formas de realización, una, al menos una, mutación de EGFR es T790M. En determinadas formas de realización, la, al menos una, mutación de EGFR es una mutación de delección. En algunas formas de realización, la, al menos una, mutación de EGFR es una mutación activadora. En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe selectivamente al menos una mutación resistente y al menos una mutación activadora en comparación con EGFR WT. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe selectivamente al menos una mutación de delección y/o al menos una mutación puntual, y actúa de forma moderada con respecto a la inhibición de EGFR WT.

Se puede seleccionar una mutación de EGFR entre T790M (resistente u oncogénica), L858R (activadora), delE746-A750 (activadora), G719S (activadora), o una combinación de las mismas.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "inhibe selectivamente", tal como se utiliza en comparación con la inhibición de EGFR WT, significa que un compuesto proporcionado inhibe al menos una mutación de EGFR (es decir, al menos una mutación de delección, al menos una mutación activadora, al menos una mutación resistente, o una combinación de al menos una mutación de delección y al menos una mutación puntual) en al menos un ensayo descrito en el presente documento (por ejemplo, bioquímico o celular). En algunas formas de realización, el término "inhibe selectivamente", tal como se utiliza en comparación con la inhibición de EGFR WT, significa que un compuesto proporcionado es al menos 50 veces más potente, al menos 45 veces, al menos 40, al menos 35, al menos 30, al menos 25, o al menos 20 veces más potente como inhibidor de al menos una mutación de EGFR, tal como se define y se describe en el presente documento, en comparación con EGFR WT.

Tal como se utiliza en este documento, el término "actúa de forma moderada con respecto a EGFR WT" significa que un inhibidor selectivo de al menos una mutación de EGFR, tal como se ha definido y se ha descrito anteriormente y

en el presente documento, inhibe EGFR en el límite superior de detección de al menos un ensayo tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, bioquímico o celular tal como se describe en detalle en los ejemplos 56-58). En algunas formas de realización, el término "actúa de forma moderada con respecto a EGFR WT" significa que un compuesto proporcionado inhibe EGFR WT con una IC₅₀ de al menos 10 μM, al menos 9 μM, al menos 8 μM, al menos 7 μM, al menos 6 μM, al menos 5 μM, al menos 3 μM, al menos 2 μM o al menos 1 μM.

En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe selectivamente (a) al menos una mutación activadora; y (b) T790M; y (c) actúa de forma moderada con respecto a WT. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación de delección. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación puntual. En algunas formas de realización, una mutación activadora es delE746-A750. En algunas formas de realización, una mutación activadora es L858R. En algunas formas de realización, una mutación activadora es G719S.

En algunas formas de realización, la, al menos una, mutación de EGFR es L858R y/o T790M.

Sin desear vincularse a ninguna teoría particular, se cree que la administración de un compuesto proporcionado a un paciente que tiene al menos una mutación activadora puede prevenir la formación de la mutación de resistencia T790M. Por lo tanto, en determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición de una mutación activadora en un paciente, comprendiendo el uso administrar al paciente un compuesto proporcionado o una composición del mismo, tal como se describe en el presente documento.

Un experto en la técnica apreciará que determinados pacientes tienen una forma oncogénica de la mutación T790M, es decir, la mutación T790M está presente antes de la administración al paciente de cualquier inhibidor de EGFR y, por lo tanto, es oncogénica. Por consiguiente, en algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición de T790M oncogénica en un paciente, comprendiendo el uso administrar al paciente un compuesto proporcionado o una composición del mismo, tal como se describe en el presente documento.

Tarceva (erlotinib) e Iressa (gefitinib) son tratamientos de primera línea para pacientes con mutaciones activadoras pero muestran toxicidades limitantes de la dosis debido a la inhibición concurrente de EGFR WT. Además, los medicamentos actualmente en desarrollo, incluidos inhibidores covalentes de segunda generación, tales como BIBW2992, HKI-272 y PF-0299804, son eficaces contra la mutación de resistencia T790M pero muestran toxicidades limitantes de la dosis debido a la inhibición concurrente de EGFR WT.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos proporcionados inhiben selectivamente cada una de las mutaciones activadoras y de delección de EGFR. Además, los compuestos proporcionados actúan de forma moderada con respecto a EGFR WT y las toxicidades limitantes de la dosis asociadas.

Esto contrasta con otros inhibidores de EGFR conocidos (por ejemplo, BIBW2992 y HKI-272) que solo son algo eficaces contra mutantes pero conservan actividad contra EGFR WT y, por lo tanto, están limitados por las toxicidades asociadas con la inhibición de EGFR WT. La tabla 2, a continuación, expone valores de GI₅₀ de Tarceva, BIBW2992 y HKI-272 en comparación con los compuestos proporcionados I-2 y I-4 (correspondiendo los números de los compuestos a los números de los compuestos de la tabla 1 anterior). Los datos que se muestran en la tabla 2 corresponden a valores de GI₅₀ obtenidos en el ensayo de proliferación celular descrito en detalle en el ejemplo 58, en el que las células A431 expresan EGFR WT, HCC827 expresan EGFR que tiene la mutación de delección delE746-A750, y las células H1975 expresan EGFR que tiene una mutación doble L858R/T790M.

Tabla 2. Valores de GI₅₀ comparativos (nM)

Línea celular	Tarceva	BIBW2992	HKI-272	I-2	I-4
A431	298	20	4	>1000	500-1000
HCC827	12	<5	78	10-100	10-100
H1975	>5000	196	13	10-100	10-100

Los datos de compuestos que no son de fórmula III-a tal como se define en la reivindicación 1 se proporcionan como ejemplos de referencia.

En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es al menos 50, al menos 45 veces, al menos 40, al menos 35, al menos 30, al menos 25 o al menos 20 veces más potente para al menos una mutación de EGFR en comparación con EGFR WT, según se determina por medio del ensayo bioquímico descrito en detalle en el ejemplo 56, más adelante. En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado es al menos 20, al menos 15, o al menos 10 veces más potente para al menos una mutación de EGFR en comparación con EGFR WT, según se determina por medio del ensayo celular descrito en detalle en el ejemplo 58, más adelante.

En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es al menos 50, al menos 45 veces, al menos 40, al menos 35, al menos 30, al menos 25 o al menos 20 veces más potente para al menos una mutación de delección de EGFR en comparación con EGFR WT, según se determina por medio del ensayo bioquímico descrito en detalle en el ejemplo 56, más adelante. En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado es al menos 20, al menos 15, o al menos 10 veces más potente para al menos una mutación de delección de EGFR en comparación con EGFR WT, según se determina por medio del ensayo celular descrito en detalle en el ejemplo 58, más adelante.

En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es al menos 50, al menos 45 veces, al menos 40, al menos 35, al menos 30, al menos 25 o al menos 20 veces más potente para la mutación de EGFR L858R y/o T790M en comparación con EGFR WT, según se determina por medio del ensayo bioquímico descrito en detalle en el ejemplo 56, más adelante. En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado es al menos 20, al menos 15, o al menos 10 veces más potente para la mutación L858R y/o T790M de EGFR en comparación con EGFR WT, según se determina por medio del ensayo celular descrito en detalle en el ejemplo 58, más adelante.

En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es al menos 20, al menos 15, o al menos 10 veces más potente para un mutante doble en células H1975, en comparación con EGFR WT, en el ensayo de señalización descrito en detalle en el ejemplo 57.

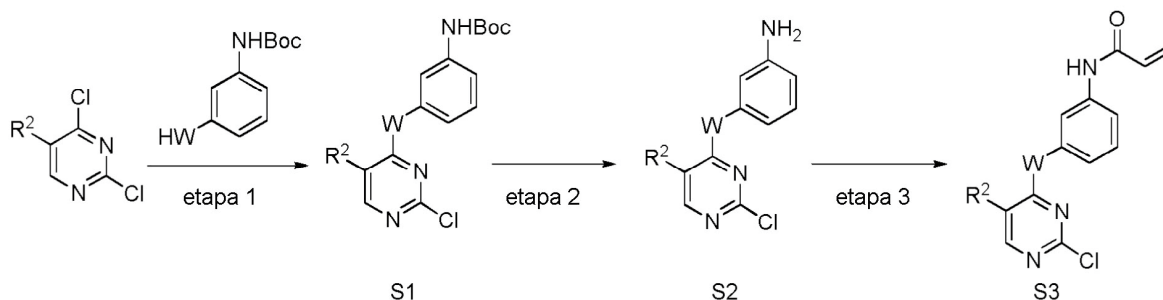
En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe al menos una mutación de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT y en comparación con otras proteínas quinasas (por ejemplo, ErbB2, ErbB4, una TEC-quinasa y/o JAK3). Se apreciará que el resto de acrilamida, representado en la fórmula I, es un grupo con forma de ojiva para su unión covalente a un residuo de cisteína clave en el dominio de unión de al menos una mutación de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT y otras proteínas quinasas. Los expertos en la técnica conocen las proteínas quinasas que tienen un residuo de cisteína en el dominio de unión. Dichas proteínas quinasas que tienen un residuo de cisteína en el dominio de unión incluyen la familia TEC de proteínas quinasas (que incluyen TEC, BTK, ITK, BMX, JAK3 y RLK). En determinadas formas de realización, el residuo de cisteína se conserva a lo largo de una subfamilia de proteína quinasa, tal como ErbB1 (comúnmente denominada EGFR), ErbB2 y ErbB4.

Sin desear vincularse a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos proporcionados inhiben irreversiblemente (es decir, modifican covalentemente) al menos una mutación de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT y otras proteínas quinasas. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe irreversiblemente al menos una mutación de EGFR selectivamente en comparación con al menos una proteína quinasa seleccionada de entre ErbB1, ErbB2, ErbB4, TEC, BTK, ITK, BMX, JAK3 o RLK.

No obstante, en determinadas formas de realización, los compuestos proporcionados no inhiben apreciablemente, ni reversiblemente ni irreversiblemente, otras proteínas quinasas. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es selectivo en la inhibición de al menos un mutante de EGFR en comparación con proteínas quinasas distintas de la diana, evitando así efectos y toxicidades asociados con la inhibición de las mismas.

3. Síntesis e intermedios

En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado se sintetiza utilizando uno o más de las etapas y los intermedios siguientes.



en los que R² y W son tal como se definen y se describen en clases y subclases del presente documento.

Una 2,4-dicloropirimidina sustituida con R² se deja reaccionar con, por ejemplo, un 3-aminofenol protegido con Boc en la etapa 1 para formar el intermedio S1. En determinadas formas de realización, la etapa 1 se realiza en condiciones básicas. En algunas formas de realización, la etapa 1 se realiza en presencia de una amina terciaria. En determinadas formas de realización, la etapa 1 se realiza en presencia de una base de Hunig. En algunas formas de realización, la etapa 1 se realiza en un disolvente prótico. En algunas formas de realización, la etapa 1 se realiza en un disolvente alcohólico. En determinadas formas de realización, la etapa 1 se realiza en n-butanol.

En la etapa 2, el intermedio S1 se desprotege para formar el Intermedio S2. En algunas formas de realización, el intermedio S1 se desprotege utilizando un ácido. En determinadas formas de realización, el intermedio S1 se desprotege en presencia de ácido trifluoroacético.

5 En la etapa 3, el Intermedio S2 se acila con un grupo aciloilo para formar el Intermedio S3. En determinadas formas de realización, el cloruro de aciloilo es el agente acilante. En determinadas formas de realización, la etapa 3 se realiza en un disolvente halogenado. En determinadas formas de realización, la etapa 3 se realiza en diclorometano.

10 El intermedio S3 puede hacerse reaccionar con diversas anilinas para formar compuestos tal como se describe en el presente documento.

4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

15 Según otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una cantidad de compuesto en una composición de la presente invención es una que sea eficaz para inhibir de forma medible una proteína quinasa, particularmente para inhibir al menos un mutante de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, un, al menos un, mutante de EGFR es T790M. En determinadas formas de realización, el, al menos un, mutante de EGFR es una mutación de delección de EGFR. En algunas formas de realización, la, al menos una, mutación de EGFR es L858R y/o T790M.

25 En determinadas formas de realización, una cantidad de compuesto en una composición proporcionada es una que sea eficaz para inhibir de forma medible al menos una mutación de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT.

30 En determinadas formas de realización, una cantidad de compuesto en una composición proporcionada es una que sea eficaz para inhibir de forma medible al menos una mutación de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT y otras proteínas quinasas (por ejemplo, ErbB2, ErbB4, una TEC-quinasa y/o JAK3).

35 En determinadas formas de realización, la cantidad de compuesto en una composición proporcionada es una que sea eficaz para inhibir de forma medible al menos un mutante de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, una composición de la presente invención se formula para su administración a un paciente con necesidad de dicha composición. En algunas formas de realización, una composición de la presente invención se formula para su administración oral a un paciente.

40 En determinadas formas de realización, la cantidad de compuesto en una composición proporcionada es una que sea eficaz para inhibir de forma medible al menos un mutante de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, una composición de la presente invención se formula para su administración a un paciente con necesidad de dicha composición. En algunas formas de realización, una composición de la presente invención se formula para su administración oral a un paciente.

45 En determinadas formas de realización, la cantidad de compuesto en una composición proporcionada es una que sea eficaz para inhibir de forma medible al menos un mutante de EGFR selectivamente en comparación con EGFR WT y otras proteínas quinasas (por ejemplo, ErbB2, ErbB4, una TEC-quinasa y/o JAK3), en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, una composición de la presente invención se formula para su administración a un paciente con necesidad de dicha composición. En algunas formas de realización, una composición de la presente invención se formula para su administración oral a un paciente.

El término "paciente", tal como se utiliza en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y de la forma más preferida un ser humano.

55 El término "vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo, adyuvante o excipiente no tóxico que no destruya la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los vehículos, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

65

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se utiliza en el presente documento, incluye técnicas de inyección o de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal.

5 Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución

10 o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos.

15 Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de productos inyectables, al igual que aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o un dispersante de alcohol de cadena larga, o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos de uso común, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticamente aceptables, también pueden utilizarse para fines de formulación.

20

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral, incluidas, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.

25 Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

30

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

35

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la piel o el tubo intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas zonas u órganos.

40

La aplicación tópica para el tubo intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio de uso rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches tópicamente transdérmicos.

45

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o una crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

50

55

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

60

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones salinas, empleando alcohol bencílico u otros

65

conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

5 En determinadas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración oral.

10 La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales vehículo para producir una composición en una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de forma que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente receptor de estas composiciones.

15 También debe entenderse que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para un paciente en particular dependerán de una diversidad de factores, incluidos la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular presente en la composición.

20 Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

25 Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición selectiva de al menos un mutante de EGFR en comparación con EGFR WT. En determinadas formas de realización, un, al menos un, mutante de EGFR es T790M. En determinadas formas de realización, el, al menos un, mutante de EGFR es una mutación de delección de EGFR, una mutación activadora de EGFR, o una combinación de las mismas. En algunas formas de realización, la, al menos una, mutación de EGFR es L858R y/o T790M.

30 En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe selectivamente (a) al menos una mutación activadora, (b) T790M, y (c) actúa de forma moderada con respecto a WT. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación de delección. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación puntual. En algunas formas de realización, una mutación activadora es delE746-A750. En algunas formas de realización, una mutación activadora es L858R. En algunas formas de realización, una mutación activadora es G719S.

35 En algunas formas de realización, la, al menos una, mutación de EGFR es L858R y/o T790M.

40 La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor selectivo de al menos un mutante de EGFR en comparación con EGFR WT se puede analizar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación y/o las consecuencias funcionales subsiguientes, o la actividad de ATPasa del EGFR activado (WT o mutante). Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a EGFR (WT o mutante). La unión del inhibidor puede medirse marcando radiactivamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/EGFR (WT o mutante) y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse llevando a cabo un experimento de competición en el que los nuevos inhibidores se incuban con EGFR (WT o mutante) unido a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto utilizado en la presente invención tal como un inhibidor de EGFR (WT o mutante), se exponen en los ejemplos, más adelante.

50 Las proteínas tirosina quinasas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato de ATP o GTP a un residuo de tirosina ubicado en un sustrato proteico. Los receptores de tirosina quinasas actúan transmitiendo señales desde el exterior de una célula al interior de la misma mediante la activación de efectores mensajeros secundarios a través de un evento de fosforilación. Estas señales promueven una diversidad de procesos celulares, que incluyen la proliferación, la utilización de carbohidratos, la síntesis de proteínas, la angiogénesis, el crecimiento celular y la supervivencia celular.

55 Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de la misma, tal como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras formas de realización, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de antecedentes de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

65 Los compuestos proporcionados son inhibidores de al menos un mutante de EGFR y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de uno o más mutantes de EGFR (por ejemplo, una mutación de delección, una mutación activadora, una mutación resistente o una combinación de las mismas). Por lo tanto, en

determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR mutante, comprendiendo el uso la etapa de administrar a un paciente con necesidad de ello un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término trastornos o afecciones "mediados por EGFR mutante", tal como se utiliza en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que al menos un mutante de EGFR desempeña un papel. En determinadas formas de realización, un, al menos un, mutante de EGFR es T790M. En algunas formas de realización, el, al menos un, mutante de EGFR es una mutación de delección. En determinadas formas de realización, el, al menos un, mutante de EGFR es una mutación activadora. En algunas formas de realización, el, al menos un, mutante de EGFR es L858R y/o T790M. En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe selectivamente (a) al menos una mutación activadora, (b) T790M, y (c) actúa de forma moderada con respecto a WT. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación de delección. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación puntual. En algunas formas de realización, una mutación activadora es del E746-A750. En algunas formas de realización, una mutación activadora es L858R. En algunas formas de realización, una mutación activadora es G719S.

20 Por consiguiente, otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto o una composición para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que al menos un mutante de EGFR desempeña un papel. Específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto o una composición para su uso en el tratamiento o para disminuir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada de un trastorno proliferativo, en el que dicho uso comprende administrar a un paciente con necesidad de ello un compuesto o una composición según la presente invención.

25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de uno o más trastornos seleccionados de un cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer está asociado con un tumor sólido. En determinadas formas de realización, el cáncer es cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga o cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de uno o más trastornos seleccionados de entre carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma de ovario o cáncer pancreático.

35 En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de neurofibromatosis tipo I (NF1), neurofibromatosis tipo II (NF2), neoplasias de células de Schwann (por ejemplo, MPNST) o schwannomas.

40 Los compuestos y las composiciones, según el uso de la presente invención, pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención la decidirá el médico tratante dentro del ámbito de un juicio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando 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 vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", tal como se utiliza en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y de la forma más preferida un ser humano.

55 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se va a tratar. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

65 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se utilizan

comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones de uso oral 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 pueden formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, una suspensión o una emulsión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean aceites estériles fijos convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, esterilización terminal (calor) o esterilización mediante radiación ionizante o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable retrasar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto 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 compuesto administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto con respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) materiales de carga o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tampón.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como materiales de carga en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tubo intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones para embeberlas que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como materiales de carga en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. En algunas formas de realización, una composición sólida es una cápsula de gelatina dura rellena de líquido o dispersión sólida.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros coadyuvantes para la 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 tampón. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tubo intestinal, opcionalmente de forma retardada. Los ejemplos de composiciones para embeberlas que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del ámbito de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden producir disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción 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 polimérica o un gel.

Según otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto o una composición para su uso en un procedimiento de inhibición de al menos un mutante de actividad de EGFR (por ejemplo, una mutación de delección, una mutación activadora, una mutación resistente o una combinación de las mismas) en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En determinadas formas de realización, la invención se refiere a un compuesto o una composición para su uso en un procedimiento de inhibición irreversible de al menos un mutante de actividad de EGFR (por ejemplo, una mutación de delección, una mutación activadora, una mutación resistente o una combinación de las mismas) en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

En determinadas formas de realización, un compuesto proporcionado inhibe selectivamente en una muestra biológica (a) al menos una mutación activadora, (b) T790M, y (c) actúa de forma moderada con respecto a WT. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación de delección. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación puntual. En algunas formas de realización, una mutación activadora es delE746-A750. En algunas formas de realización, una mutación activadora es L858R. En algunas formas de realización, una mutación activadora es G719S.

El término "muestra biológica", tal como se utiliza en el presente documento, 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 al menos una actividad mutante de actividad de EGFR (por ejemplo, una mutación de delección, una mutación activadora, una mutación resistente o una combinación de las mismas) en una muestra biológica es útil para una diversidad de propósitos que conocen los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichos propósitos incluyen, pero sin limitación, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto o una composición para su uso en la inhibición de al menos un mutante de actividad de EGFR (por ejemplo, una mutación de delección, una mutación activadora, una mutación resistente o una combinación de las mismas) en un paciente, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición de (a) al menos una mutación activadora, y (b) T790M en un paciente, y (c) actúa de forma moderada con respecto a WT, en el que dicho uso comprende administrar al paciente un compuesto proporcionado, o una composición del mismo. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación de delección. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora es una mutación puntual. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición de al menos un mutante de EGFR en un paciente, en el que una mutación activadora es delE746-A750. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición de al menos un mutante de EGFR en un paciente, en el que una mutación activadora es L858R. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una

composición para su uso en la inhibición de al menos un mutante de EGFR en un paciente, en el que una mutación activadora es G719S.

5 Según otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto o una composición para su uso en la inhibición de al menos un mutante de actividad de EGFR (por ejemplo, una mutación de delección, una mutación activadora, una mutación resistente o una combinación de las mismas) en un paciente, cuyo uso comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. Según determinadas formas de realización, la invención se refiere a un compuesto o una composición para su uso en la inhibición irreversible de al menos un mutante de actividad de EGFR (por ejemplo, una mutación de delección, una mutación activadora, una mutación resistente o una combinación de las mismas) en un paciente, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición irreversible de (a) al menos una mutación activadora, y (b) T790M en un paciente, y (c) actúa de forma moderada con respecto a WT, en el que dicho uso comprende administrar al paciente un compuesto proporcionado, o una composición del mismo. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora inhibida irreversiblemente es una mutación de delección. En algunas formas de realización, una, al menos una, mutación activadora inhibida irreversiblemente es una mutación puntual. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición irreversible de al menos un mutante de EGFR en un paciente, en el que una mutación activadora es delE746-A750.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición irreversible de un mutante de EGFR en un paciente, en el que una mutación activadora es L858R. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en la inhibición irreversible de al menos un mutante de EGFR en un paciente, en el que una mutación activadora es G719S.

15 En otras formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por uno o más de al menos un mutante de EGFR (por ejemplo, una mutación de delección, una mutación activadora, una mutación resistente o una combinación de los mismos) en un paciente con necesidad de ello, comprendiendo el uso la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto según la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen en detalle en el presente documento.

20

25

30

Dependiendo de la afección, o enfermedad, particular que se va a tratar, también pueden estar presentes agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, en las composiciones de la presente invención. Tal como se utiliza en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando".

35

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en combinación con agentes quimioterapéuticos para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones, derivados de platino, taxano (por ejemplo, paclitaxel), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina), epidoxifilotoxinas (por ejemplo, etopósido), cisplatino, un inhibidor de mTOR (por ejemplo, una rapamicina), metotrexato, actinomicina D, dolastatina 10, colchicina, emetina, trimetrexato, metoprina, ciclosporina, daunorrubicina, tenipósido, anfotericina, agentes alquilantes (por ejemplo, clorambucilo), 5-fluorouracilo, camptotecina, cisplatino, metronidazol y Gleevec™, entre otros. En otras formas de realización, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con un agente biológico, tal como Avastin o VECTIBIX.

40

45

En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en combinación con un agente antiproliferativo o quimioterapéutico seleccionado de entre uno cualquiera o más de abarelix, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, BCG vivo, bevacuzimab, fluorouracilo, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfán, calusterona, capecitabina, camptotecina, carboplatino, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucilo, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dactinomicina, darbepoetina-alfa, daunorrubicina, denileuquina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina (neutra), clorhidrato de doxorubicina, propionato de dromostanolona, epirubicina, epoetina-alfa, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fulvestrant, gefitinib, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, acetato de goserelina, acetato de histrelina, hidroxurea, ibritumomab, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, irinotecán, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, 6-MP, mesna, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oprelvekina, oxaliplatino, paclitaxel, palifermina, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromán, plicamicina, porfimer sódico, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, sargramostim, sorafenib, estreptoizocina, maleato de sunitinib, talco, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, VM-26, testolactona, tioguanina, 6-TG, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, ATRA, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zoledronato o ácido zoledrónico.

50

55

60

65

Otros ejemplos de agentes con los que también se pueden combinar los inhibidores de la presente invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como clorhidrato de donepezilo (Aricept®) y rivastigmina (Exelon®); tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (EM) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramer (Copaxone®) y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y montelukast (Singulair®); 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 de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivíricos; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma-globulina.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en combinación con un anticuerpo monoclonal o un agente terapéutica de ARNip.

Esos agentes adicionales se pueden administrar de forma separada a una composición que contiene un compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica individual, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden suministrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo de uno a otro, normalmente dentro de un periodo de cinco horas de uno u otro.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos según la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en formas farmacéuticas unitarias separadas o conjuntamente en una única forma farmacéutica unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria única que comprende un compuesto proporcionado, un agente terapéutico adicional y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de ambos, un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional tal como se han descrito anteriormente) que pueden combinarse con los materiales vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deberán formularse de forma que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utiliza solo ese agente terapéutico. En dichas composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01 - 1,000 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas actualmente variará de aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden incorporarse en composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar la reestenosis (estrechamiento de la pared del vaso después de la lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis u otros dispositivos implantables corren el riesgo de la formación de coágulos o de activación plaquetaria. Estos efectos no deseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de la presente invención son otra forma de realización de la presente invención.

Ejemplificación

Tal como se representa en los ejemplos siguientes, en determinadas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan según los procedimientos generales siguientes. Se apreciará que, aunque los procedimientos generales representan la síntesis de determinados compuestos de la presente invención, los procedimientos generales siguientes y otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, tal como se describe en el presente documento.

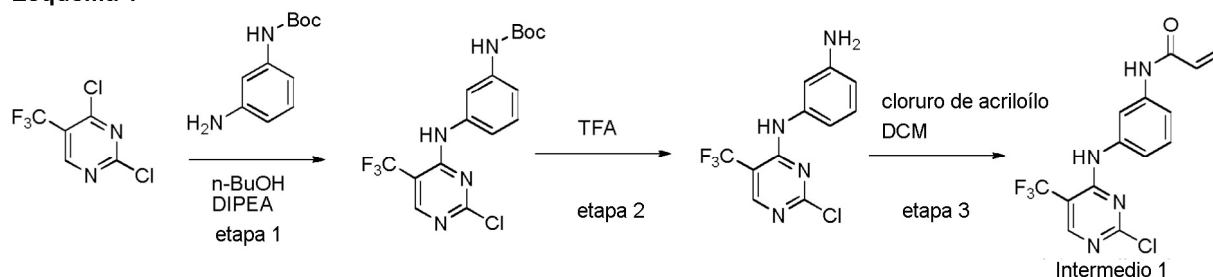
Los números de compuestos utilizados en los ejemplos siguientes corresponden a los números de compuestos establecidos en la tabla 1, anteriormente. Los compuestos que no son tal como se definen en las reivindicaciones se proporcionan como ejemplos de referencia.

Los compuestos proporcionados se preparan según procedimientos conocidos por un experto en la técnica e incluyen procedimientos descritos en detalle en el documento US 2010029610, publicado el 4 de febrero de 2010.

Ejemplo 1

Intermedio 1

Esquema 1



Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml equipado previamente con un agitador magnético, termopozo y tubo de protección de CaCl_2 se cargaron N-Boc-1,3-diaminobenceno (0,96 g) y n-butanol (9,00 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (1,0 g) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C. La DIPEA (0,96 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a de 0 °C a 5 °C. Finalmente, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se supervisó por TLC utilizando hexano:acetato de etilo (7:3). El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con 1-butanol (2 ml). El sólido se secó a presión reducida a 40 °C durante 1 h. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,48 (s, 9 H), 7,02 (m, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H).

Etapa 2:

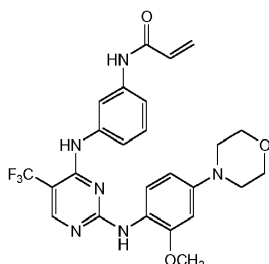
Al producto bruto anterior (3,1 g) en DCM (25 ml) se añadió TFA (12,4 ml) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 min a temperatura ambiente. El producto bruto se concentró a presión reducida.

Etapa 3:

El producto bruto concentrado se disolvió en DIPEA (2,0 ml) y DCM (25 ml), y después se enfrió a -30 °C. A la mezcla de reacción se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (0,76 g) a -30 °C. La masa de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se supervisó por TLC utilizando hexano:acetato de etilo (7:3) como fase móvil. La reacción se completó al cabo de 1 h. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 5,76 (dd, $J = 2,0, 10,0$ Hz, 1 H), 6,24 (dd, $J = 2,0, 17,2$ Hz, 1 H), 6,48 (m, 1 H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

Ejemplo 2

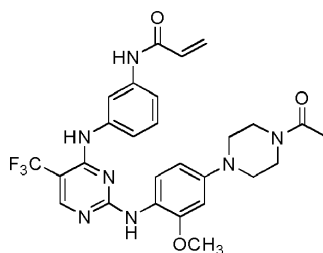
Compuesto I-2 N-(3-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida



Para obtener el compuesto del título I-2, se agitó una mezcla del intermedio 1 del ejemplo 1 (16 mg) y 2-metoxi-4-morfolinoanilina en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10,4 (S, 1 H), 9,72 (a, 1 H), 9,18 (a, 1 H), 8,49 (a, 1 H), 7,83 (S, 1 H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,31-7,48 (m, 2 H), 7,41 (t, J = 15,2 Hz, 1 H), 7,12 (a, 1 H), 6,67 (S, 1 H), 6,49 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,25 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 5,77 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,7-3,9 (m, 7 H), 3,1 (a, 4 H); calculado masa para C₂₅H₂₅F₃N₆O₃: 514,2, encontrado: 515,5 (M+H⁺).

Ejemplo 3

Compuesto I-4 N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)

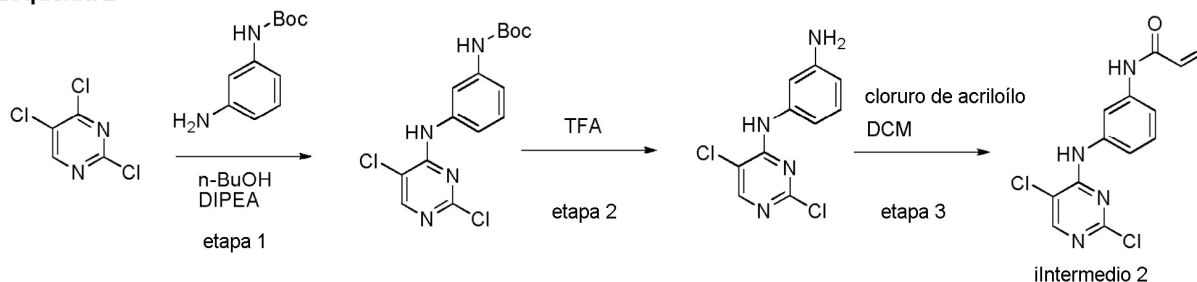


Utilizando 2-metoxi-4-(4-acetilpiperazinil)anilina e intermedio 1 del ejemplo 1, se preparó el compuesto del título I-4 tal como se describe en el ejemplo 2. ¹H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10,2 (S, 1 H), 8,2 (a, 1 H), 8,30 (S, 1 H), 7,73 (a, 1 H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (J = 8,2 Hz, 1 H), 7,14 (be, 1 H), 6,60 (S, 1 H), 6,42 (dd, J = 11,4, 16,9 Hz, 1 H), 6,24 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 5,75 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,76 (S, 3 H), 3,04 (a, 4 H), 2,04 (S, 3 H); calculado masa para C₂₇H₂₈F₃N₇O₃: 555,2, encontrado: 556,2 (M+H⁺).

Ejemplo 4

Intermedio 2

Esquema 2



Etapa 1:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 1 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 1,48 (S, 9 H), 7,16 (d, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,70 (S, 1 H), 8,37 (S, 1 H), 9,47 (S, 1 H), 9,55 (S, 1 H).

Etapa 2:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 2 del esquema 1 del ejemplo 1.

Etapa 3:

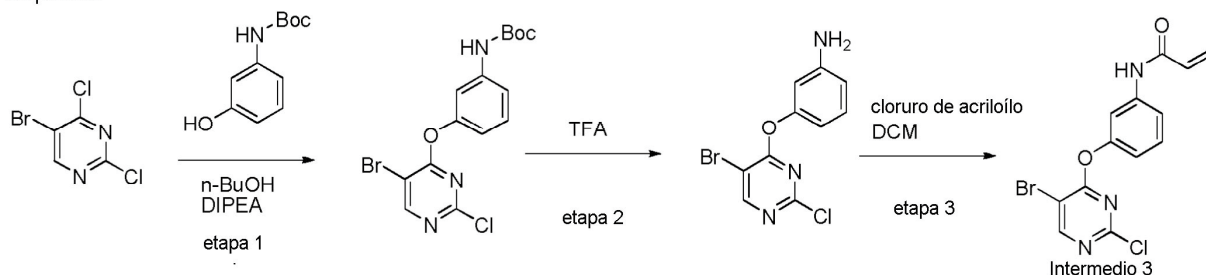
La etapa del título se ejecutó según la etapa 3 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5,76 (dd, J = 1,6, 10,8, Hz 1 H), 6,25 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1 H), 6,46 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (S, 1 H), 8,38 (S, 1 H), 9,60 (S, 1 H), 10,23 (S, 1 H).

5

Ejemplo 5

Intermedio 3

Esquema 3



10

Etapa 1:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 1 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,47 (S, 9 H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,45 (S, 1 H), 8,89 (S, 1 H), 9,64 (S, 1 H).

15

Etapa 2:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 2 del esquema 1 del ejemplo 1.

20

Etapa 3:

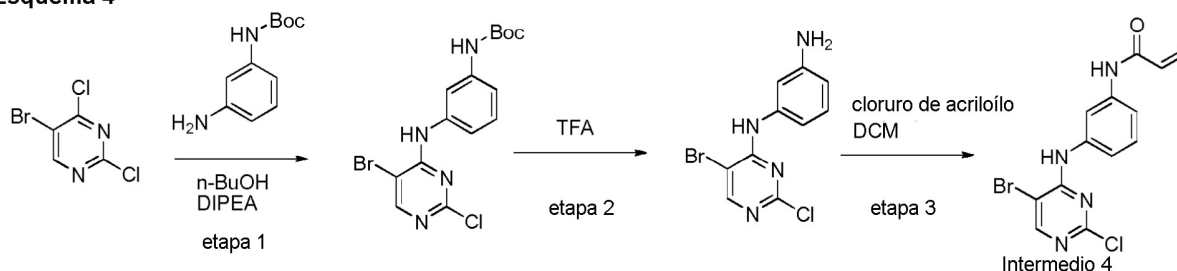
La etapa del título se ejecutó según la etapa 3 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5,77 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,73 (S, 1 H), 8,98 (S, 1 H), 10,40 (S, 1 H).

25

Ejemplo 6

Intermedio 4

Esquema 4



30

Etapa 1:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 1 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,50 (S, 9 H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 8,44 (S, 1 H), 9,32 (S, 1 H), 9,47 (S, 1 H).

35

Etapa 2:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 2 del esquema 1 del ejemplo 1.

40

Etapa 3:

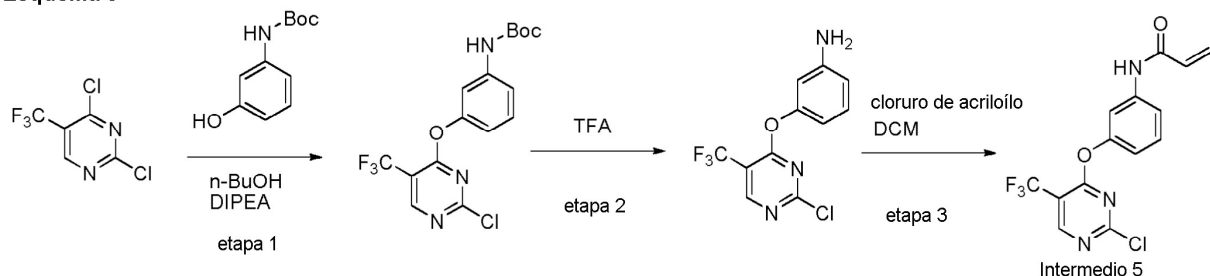
La etapa del título se ejecutó según la etapa 3 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5,76 (dd, J = 1,6, 10,0 Hz, 1 H), 6,25 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1 H), 6,43 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,80 (S, 1 H), 8,38 (S, 1 H), 9,36 (S, 1 H), 10,23 (S, 1 H).

45

Ejemplo 7

Intermedio 5

Esquema 5



5

Etapa 1:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 1 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,47 (s, 9 H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H).

10

Etapa 2:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 2 del esquema 1 del ejemplo 1.

15

Etapa 3:

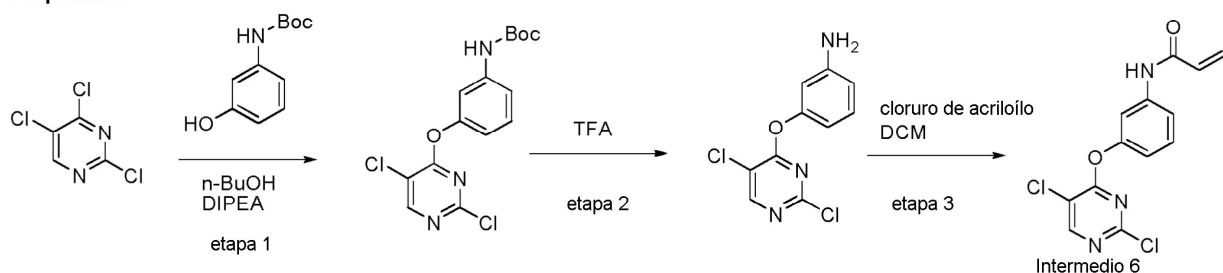
La etapa del título se ejecutó según la etapa 3 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5,76 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 6,25 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1 H), 6,46 (m, 2 H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H) 7,25 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

20

Ejemplo 8

Intermedio 6

Esquema 6



25

Etapa 1:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 1 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,47 (s, 9 H), 6,60 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

30

Etapa 2:

La etapa del título se ejecutó según la etapa 2 del esquema 1 del ejemplo 1.

35

Etapa 3:

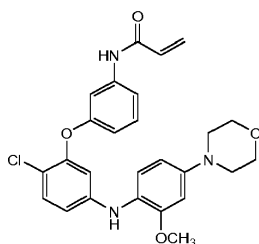
La etapa del título se ejecutó según la etapa 3 del esquema 1 del ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 5,78 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 6,25 (dd, J = 2,0, 17,2 Hz, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H).

40

Ejemplo 9

Compuesto I-5 N-(3-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida)

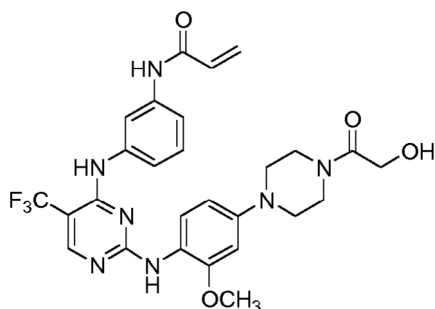
45



Para obtener el compuesto del título, se sometió a microondas una mezcla del intermedio 6 del ejemplo 8 y 2-metoxi-4-morfolinoanilina en n-butanol con HCl catalítico durante 20 minutos a 150 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,23 (S, 1 H), 7,6-7,8 (a, 2 H), 7,4-7,5 (m, 3 H), 7,00 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1 H), 6,41 (m, 2 H), 6,23 (m, 2 H), 5,77 (dd, J = 1,4, 10,1 Hz, 1 H), 3,84 (m, 4 H), 3,81 (S, 3 H), 3,04 (m, 4 H); calculado masa para C₂₄H₂₄ClN₅O₄: 481,2, encontrado: 482,2 (M+H⁺).

Ejemplo 10

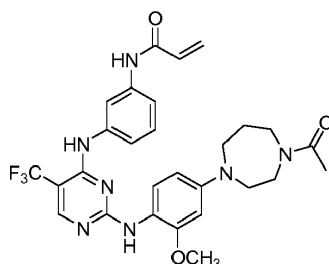
Compuesto I-6 N-(3-(2-(4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)-fenil)acrilamida)



Utilizando 2-metoxi-4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazinil)anilina y el intermedio 1 del ejemplo 1, se preparó el compuesto del título I-6 tal como se describe en el ejemplo 2. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,33 (S, 1 H), 8,08 (a, 1 H), 7,86 (a, 1 H), 7,60 (a, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 6,89 (S, 1 H), 6,22-6,55 (m, 3 H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz), 4,24 (S, 2 H), 3,90 (S, 2 H), 3,85 (S, 2 H), 3,64 (S, 1 H), 3,45 (S, 2 H), 3,13 (S, 3 H); calculado masa para C₂₇H₂₈F₃N₇O₄: 571,2, encontrado: 572,4 (M+H⁺).

Ejemplo 11

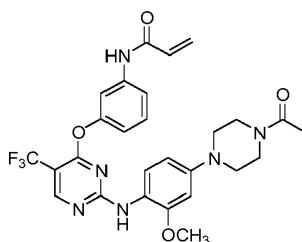
Compuesto I-7 N-(3-(2-(4-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



Utilizando 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-il)etanona y el intermedio 1 del ejemplo 1, se preparó el compuesto del título I-7 tal como se describe en el ejemplo 2. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,2 (S, 1 H), 9,2 (a, 1 H), 8,7 (a, 1 H), 8,4 (a, 1 H), 7,76 (a, 1 H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,27 (a, 2 H), 7,1 (a, 1 H), 6,42 (dd, J = 11,0, 16,5 Hz, 1 H), 6,30 (a, 1 H), 6,24 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 5,9 (a, 1 H), 5,74 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,3-3,7 (m, 4 H), 1,7-1,95 (m, 5 H); calculado masa para C₂₈H₃₀F₃N₇O₃: 569,2, encontrado: 570,2 (M+H⁺).

Ejemplo 12

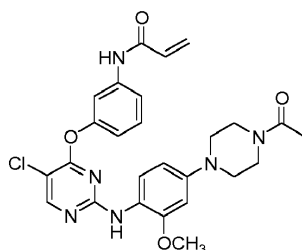
Compuesto I-10 N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida)



Para obtener el compuesto del título, se agitó una mezcla del intermedio 5 del ejemplo 7 y 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico durante la noche a 50 °C. El producto
bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto del título
como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,32 (S, 1 H), 8,92 (S, 1 H), 8,60 (S, 1 H), 7,72 (t, J = 2,3 Hz,
1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 6,98 (m, 1 H), 6,61 (d, J = 2,3, 1 H), 6,42 (m, 2 H), 6,25 (dd, J = 1,8, 16,9
Hz, 1 H), 5,77 (d, J = 1,8, 10,1 Hz, 1 H), 3,7-4,0 (m, 4 H), 3,77 (S, 3 H), 3,1 (m, 4 H), 1,99 (S, 3 H); calculado masa
para C₂₇H₂₇F₃N₆O₄: 556,2, encontrado: 557,1 (M+H⁺).

Ejemplo 13

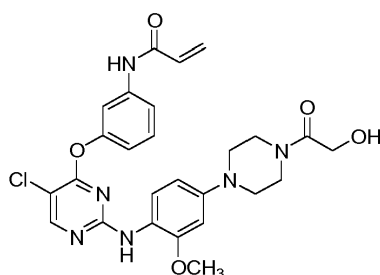
Compuesto I-9 N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-cloropirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida)



Utilizando 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona y el intermedio 6 del ejemplo 8, se preparó el
compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 9. ¹H-RMN (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,26 (S, 1 H), 8,08 (a,
1 H), 7,93 (a, 1 H), 7,68 (S, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,69 (S, 1 H), 6,60 (d, J = 7,4
Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 1,4, 17,0 Hz, 1 H), 6,30 (dd, J = 10,1, 16,5 Hz, 1 H), 5,75 (d, J = 1,4, 10,1 Hz, 1 H), 3,97 (m, 2
H), 3,85 (S, 3 H), 3,82 (m, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 2,19 (S, 3 H); calculado masa para C₂₆H₂₇ClN₆O₄:
522,2, encontrado: 523,2 (M+H⁺).

Ejemplo 14

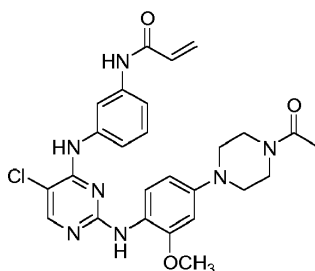
Compuesto I-3 N-(3-(5-cloro-2-(4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-
acrilamida)



Utilizando 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-hidroxiacetona y el intermedio 6 del ejemplo 8, se preparó el
compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 9. ¹H-RMN (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,24 (S, 1 H), 7,71 (a,
1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,44 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 7,00 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1 H),
6,45 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 1,4, 16,9 Hz, 1 H), 6,23 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1 H), 5,79 (dd, J = 1,4, 10,1 Hz,
1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,82 (S, 3 H), 3,80 (S, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,06 (m, 4 H); calculado masa para C₂₆H₂₇ClN₆O₅: 538,2,
encontrado: 539,1 (M+H⁺).

Ejemplo 15

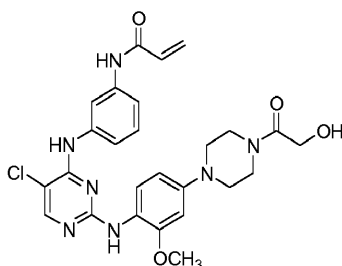
Compuesto I-8 N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)fenil)-acrilamida)



Para obtener el compuesto del título se sometió a microondas una mezcla del intermedio 2 del ejemplo 4 y 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona en n-butanol con HCl catalítico durante 20 minutos a 150 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,2 (S, 1 H), 8,86 (S, 1 H), 8,07 (S, 1 H), 7,94 (a, 1 H), 7,70 (S, 1 H), 7,68 (S, 1 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,31 (a, 1 H), 6,29 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 5,76 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,79 (S, 3 H), 3,56 (m, 4 H), 3,0-3,2 (m, 4 H), 2,04 (S, 3 H); calculado masa para C₂₆H₂₈ClN₇O₃: 521,2, encontrado: 522,4 (M+H⁺).

Ejemplo 16

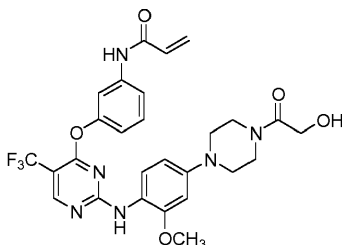
Compuesto I-12 N-(3-(5-cloro-2-(4-(4-(2-hidroxiacetyl)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



Utilizando 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-hidroxiacetona y el intermedio 2 del ejemplo 4, se preparó el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 15. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,2 (S, 1 H), 8,86 (S, 1 H), 8,07 (S, 1 H), 7,94 (a, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,31 (a, 1 H), 6,29 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 5,76 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 4,66 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,14 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,79 (S, 3 H), 3,61 (a, 2 H), 3,48 (a, 2 H), 3,05 (m, 4 H), 2,04 (S, 3 H); calculado masa para C₂₆H₂₈ClN₇O₄: 537,2, encontrado: 538,4 (M+H⁺).

Ejemplo 17

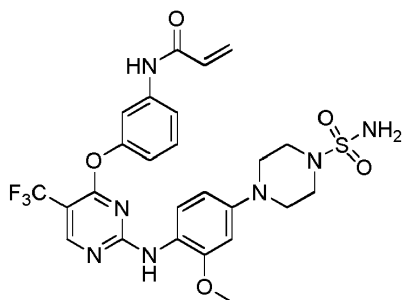
Compuesto I-11 N-(3-(2-(4-(4-(2-hidroxiacetyl)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida)



Utilizando 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-hidroxiacetona y el intermedio 5 del ejemplo 7, se preparó el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 12. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,34 (S, 1 H), 8,84 (S, 1 H), 8,56 (a, 1 H), 7,63 (S, 1 H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 6,96 (a, 1 H), 6,57 (a, 1 H), 6,45 (a, 1 H), 6,44 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,29 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1 H), 5,79 (dd, J = 1,6, 10,0 Hz, 1 H), 4,66 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,73 (S, 3 H), 3,60 (a, 2 H), 3,47 (a, 2 H), 3,08 (a, 4 H); calculado masa para C₂₇H₂₇F₃N₆O₅: 572,2, encontrado: 573,6 (M+H⁺).

Ejemplo 18

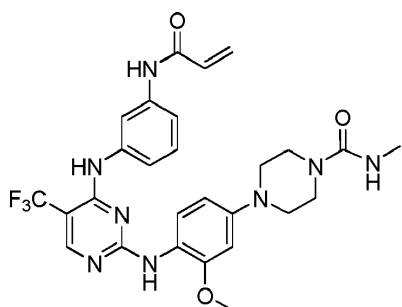
Compuesto I-27, N-(3-(2-(2-metoxi-4-(4-sulfamoylpiperazin-1-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-iloxi)fenil)-acrilamida)



5 Una mezcla del intermedio 5 (20 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron
 10 N-metilmorfolina (20 µl), dioxano (0,5 ml) y sulfamida (50 mg). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 90 °C durante 30 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,54 (a, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,85 (s, 2 H), 6,58 (m, 1 H), 6,43 (dd, J = 11,4, 17,0 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 17,0 Hz, 1 H), 5,78 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,72
 15 (s, 3 H), 3,19 (m, 4 H), 3,06 (m, 4 H); calculado masa para C₂₅H₂₆F₃N₇O₅S: 593,2, encontrado: 594,2 (M+H⁺).

Ejemplo 19

Compuesto I-28 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida)



25 Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron
 30 N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y carbamato de N-metil-N-hidroxisuccinilo (50 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₂₇H₂₉F₃N₈O₃: 570,2, encontrado: 571,2 (M+H⁺).

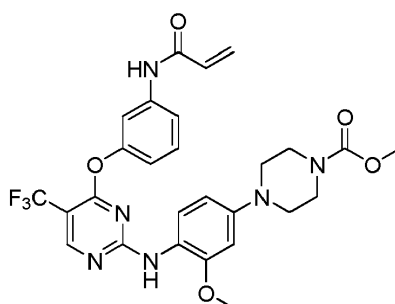
Ejemplo 20

35 Compuesto I-29 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-piperazina-1-carboxilato de metilo)

Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (21 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y anhídrido trifluoroacético (10 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,2 (s, 1 H), 9,1 (a, 1 H), 8,6 (a, 1 H), 8,3 (a, 1 H), 7,75 (a, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,11 (m, 1 H), 6,42 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1 H), 6,34 (m, 1 H), 6,23 (d, J = 17,0 Hz, 1 H), 5,74 (dd, J = 1,8, 10,1 Hz, 1 H), 3,3-3,8 (m, 8 H), 1,88 (m, 2 H); calculado masa para C₂₈H₂₇F₆N₇O₃: 623,2, encontrado: 624,2 (M+H⁺).

Ejemplo 23

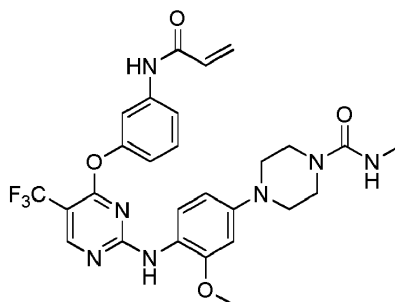
15 Compuesto I-20 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de metilo)



20 Una mezcla del intermedio 5 (20 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y clorofornio de metilo (20 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,53 (a, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 6,40 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1 H), 5,76 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 3,49 (m, 4 H), 3,05 (m, 4 H); calculado masa para C₂₇H₂₇F₃N₆O₅: 572,2, encontrado: 573,2 (M+H⁺).

Ejemplo 24

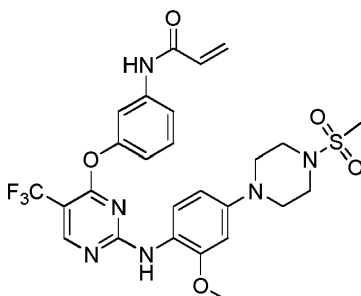
35 Compuesto I-21 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida)



40 Una mezcla del intermedio 5 (18 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y carbamato de N-metil-N-hidroxisuccinilo (50 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₂₇H₂₈F₃N₇O₄: 571,2, encontrado: 572,2 (M+H⁺).

Ejemplo 25

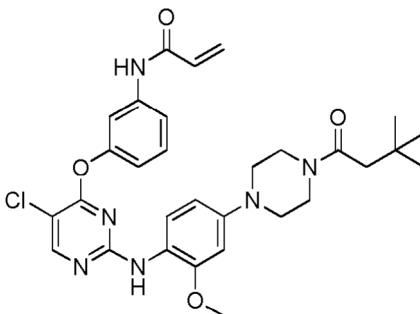
5 Compuesto I-22 (N-(3-(2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-iloxi)-fenil)acrilamida)



10 Una mezcla del intermedio 5 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y cloruro de metanosulfonilo (10 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₂₆H₂₇F₃N₆O₅S: 592,2, encontrado: 593,2 (M+H⁺).

Ejemplo 26

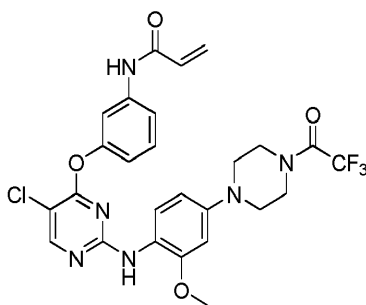
20 Compuesto I-23 (N-(3-(5-cloro-2-(4-(4-(3,3-dimetilbutanoil)piperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)pirimidin-4-iloxi)-fenil)acrilamida)



25 Una mezcla del intermedio 6 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 100 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y cloruro de 3,3-dimetilbutirilo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,33 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,42 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,68 (m, 4 H), 2,99 (m, 4 H), 2,26 (s, 2 H), 0,99 (s, 9 H); calculado masa para C₃₀H₃₅ClN₆O₄: 578,2, encontrado: 579,2 (M+H⁺).

Ejemplo 27

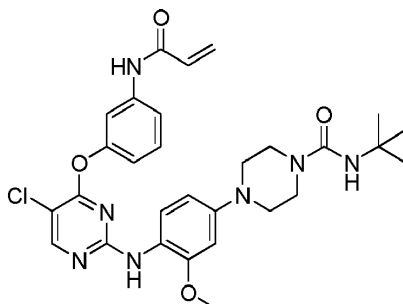
40 Compuesto I-24 (N-(3-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 6 (20 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 100 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y anhídrido trifluoroacético (10 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,32 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,41 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1 H), 6,19 (m, 1 H), 5,76 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,68 (m, 4 H), 3,13 (m, 4 H); calculado masa para C₂₆H₂₄ClF₃N₆O₄: 576,2, encontrado: 577,0 (M+H⁺).

15 Ejemplo 28

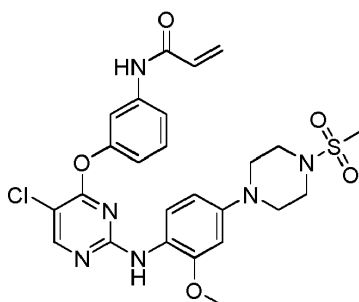
Compuesto I-25 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-N-terc-butilpiperazina-1-carboxamida)



Se sometió a microondas una mezcla del intermedio 6 (20 mg) y 4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-N-terc-butilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico durante 20 min a 100 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) e isocianato de terc-butilo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,35 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,43 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 6,26 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,77 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,41 (s, 4 H), 3,04 (s, 4 H), 1,26 (s, 9 H); calculado masa para C₂₉H₃₄ClN₇O₄: 579,2, encontrado: 580,2 (M+H⁺).

35 Ejemplo 29

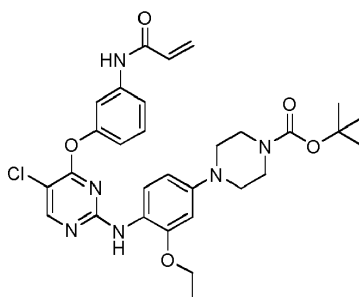
Compuesto I-26 (N-(3-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-acrilamida)



Una mezcla del intermedio 6 (20 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 100 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y cloruro de metanosulfonilo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₂₅H₂₇ClN₆O₅S: 558,2, encontrado: 559,2 (M+H⁺).

Ejemplo 30

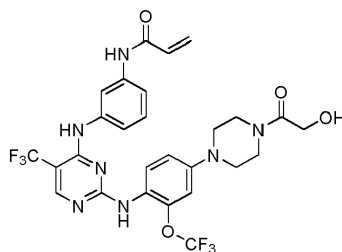
Compuesto I-18 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-etoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo)



Una mezcla del intermedio 6 (16 mg) y 4-(4-amino-3-etoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (21 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 100 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Masa calculada para C₃₀H₃₅ClN₆O₅: 594,2, hallada: 595,5 (M+H⁺).

Ejemplo 31

Compuesto I-30 (N-(3-(2-(4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)

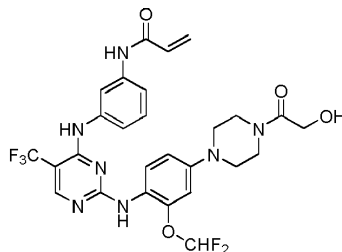


Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-trifluorometoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), N,N-dimetilformamida (1,0 ml), HATU y ácido glicólico a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_□ 10,14 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H),

7,42 (s, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 6,45 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 5,77 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,66 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,61 (a, 2 H), 3,49 (a, 2 H), 3,11 (a, 4 H); calculado masa para $C_{27}H_{25}F_6N_7O_4$: 625,2, encontrado: 625,8 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 32

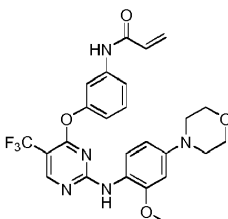
Compuesto I-31 (N-(3-(2-(2-(difluorometoxi)-4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-difluorometoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 μ l), N,N-dimetilformamida (1,0 ml), HATU y ácido glicólico a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para $C_{27}H_{26}F_5N_7O_4$: 607,2, encontrado: 607,8 ($M+H^+$).

Ejemplo 33

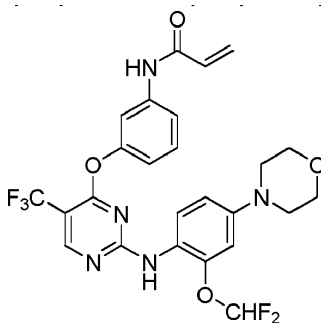
Compuesto I-1 (N-(3-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 5 (16 mg) y 2-metoxi-4-morfolinoanilina (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,35 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,55 (a, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,96 (a, 1 H), 6,54 (a, 1 H), 6,43 (m, 1 H), 6,27 (dd, J = 1,7, 16,8 Hz, 1 H), 5,77 (dd, J = 1,7, 10,4 Hz, 1 H), 3,72 (a, 7 H), 3,04 (a, 4 H); calculado masa para $C_{25}H_{24}F_3N_5O_4$: 515,2, encontrado: 516,7 ($M+H^+$).

Ejemplo 34

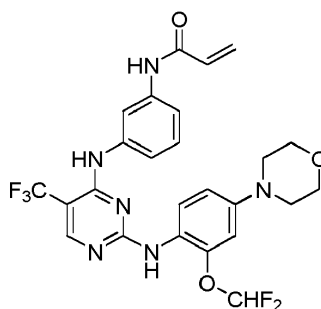
Compuesto I-13 (N-(3-(2-(2-(difluorometoxi)-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-iloxi)fenil)-acrilamida)



Una mezcla del intermedio 5 (16 mg) y 2-difluorometoxi-4-morfolinoanilina (22 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,33 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,55 (a, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,51 (a, 1 H), 7,40 (a, 1 H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,96 (a, 1 H), 6,65 (a, 1 H), 6,43 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,27 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 5,79 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,73 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,06 (m, 4 H); calculado masa para C₂₅H₂₂F₅N₅O₄: 551,2, encontrado: 551,7 (M+H⁺).

Ejemplo 35

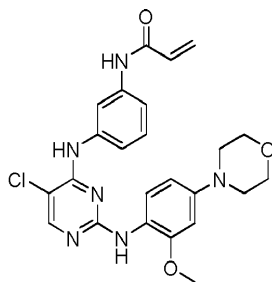
Compuesto I-14 (N-(3-(2-(2-(difluorometoxi)-4-morfolinoanilino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 2-difluorometoxi-4-morfolinoanilina (22 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,14 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 6,91 (m, 1 H), 6,67 (m, 2 H), 6,44 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 5,76 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,73 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,05 (a, 4 H); calculado masa para C₂₅H₂₃F₅N₆O₃: 550,2, encontrado: 550,9 (M+H⁺).

Ejemplo 36

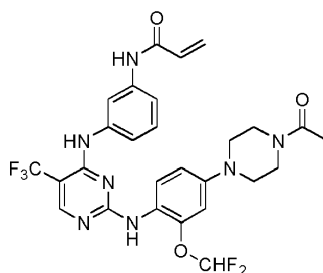
Compuesto I-15 (N-(3-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinoanilino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 2 (16 mg) y 2-difluorometoxi-4-morfolinoanilina (20 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se sometió a microondas durante 20 minutos a 150 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,16 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,95 (a, 1 H), 7,68 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,45 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,26 (m, 2 H), 5,76 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,73 (m, 4 H), 3,03 (m, 4 H); calculado masa para C₂₄H₂₅ClN₆O₃: 480,2, encontrado: 481,4 (M+H⁺).

Ejemplo 37

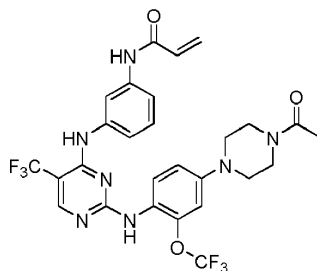
Compuesto I-32 (N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(difluorometoxi)fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-difluorometoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y anhídrido acético (50 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,13 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 9,59 (m, 1 H), 6,44 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 5,77 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,57 (s, 4 H), 3,10 (s, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,05 (s, 3 H); calculado masa para C₂₇H₂₆F₅N₇O₃: 591,2, encontrado: 591,8 (M+H⁺).

15 Ejemplo 38

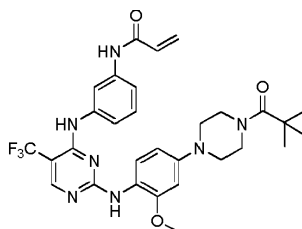
Compuesto I-33 (N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)-fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-trifluorometoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y anhídrido acético (30 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,15 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,43 (s, 2 H), 7,18 (m, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,75 (a, 1 H), 6,45 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 5,77 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,57 (a, 4 H), 3,13 (a, 2 H), 3,06 (a, 2 H), 2,05 (s, 3 H); calculado masa para C₂₇H₂₅F₆N₇O₃: 609,2, encontrado: 610,0 (M+H⁺).

35 Ejemplo 39

Compuesto I-34 (N-(3-(2-(2-metoxi-4-(4-pivaloilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)

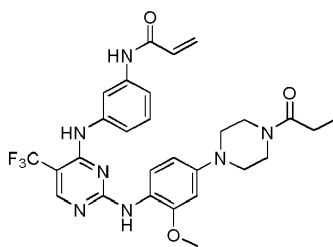


40

Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y cloruro de pivaloilo (20 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₃₀H₃₄F₃N₇O₃: 597,3, encontrado: 598,3 (M+H⁺).

10 Ejemplo 40

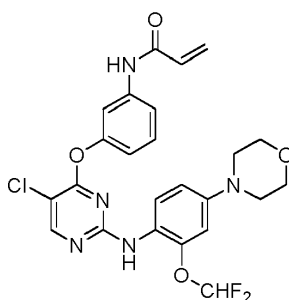
Compuesto I-35 (N-(3-(2-(2-metoxi-4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)-acrilamida)



Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y cloruro de propionilo (10 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₂₇H₂₈F₃N₇O₃: 555,2, encontrado: 556,2 (M+H⁺).

25 Ejemplo 41

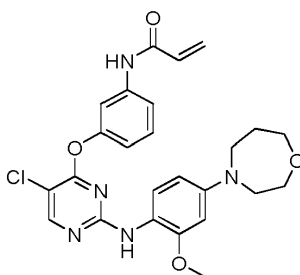
Compuesto I-36 (N-(3-(5-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 6 (20 mg) y 2-difluorometoxi-4-morfolinoanilina (22 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se sometió a microondas durante 20 minutos a 150 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ□ 10,33 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,62 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 64,8, 66,4 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,59 (a, 1 H), 6,44 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,27 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 5,79 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,72 (m, 4 H), 3,03 (m, 4 H); calculado masa para C₂₄H₂₂ClF₂N₅O₄: 517,1, encontrado: 517,7 (M+H⁺).

40 Ejemplo 42

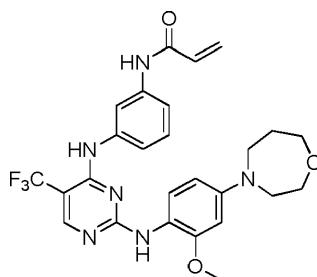
Compuesto I-37 (N-(3-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-(1,4-oxazepan-4-il)fenilamino)-pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida)



5 Una mezcla del intermedio 6 (20 mg) y 2-metoxi-4-(1,4-oxazepan-4-il)anilina (21 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 150 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para $C_{25}H_{26}ClN_5O_4$: 495,2, encontrado: 495,8 ($M+H^+$).

Ejemplo 43

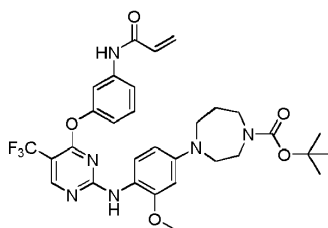
10 Compuesto I-38 (N-(3-(2-(2-metoxi-4-(1,4-oxazepan-4-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



15 Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 2-metoxi-4-(1,4-oxazepan-4-il)anilina (21 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para $C_{26}H_{27}F_3N_6O_3$: 528,2, encontrado: 528,8 ($M+H^+$).

20 Ejemplo 44

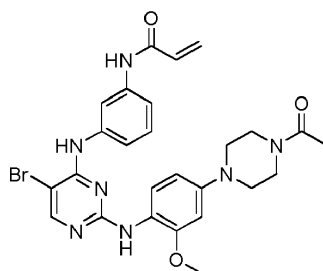
Compuesto I-39 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo)



25 Una mezcla del intermedio 5 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (21 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para $C_{26}H_{27}F_3N_6O_3$: 528,2, encontrado: 528,8 ($M-Boc+H^+$).

Ejemplo 45

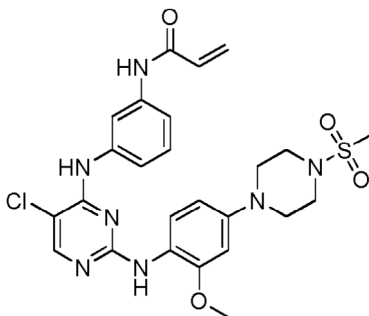
35 Compuesto I-40 (N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-bromopirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 4 y 1-(4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona (18 mg) en n-butanol (1 ml) con HCl catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 150 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,15 (s, 1 H), 8,60 (a, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,89 (a, 1 H), 7,67 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,45 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,28 (m, 1 H), 6,26 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 5,76 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,56 (m, 4 H), 3,06 (m, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H); calculado masa para C₂₆H₂₈BrN₇O₃: 565,1, encontrado: 566,3 (M+H⁺).

10 Ejemplo 46

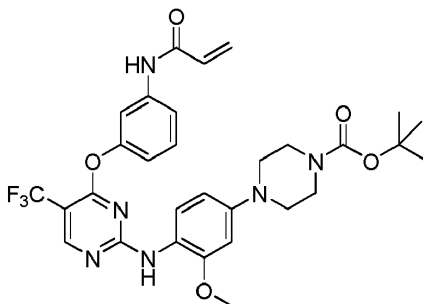
Compuesto I-41 (N-(3-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-fenil)acrilamida)



Una mezcla del intermedio 2 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en n-butanol (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 100 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 μl), diclorometano (1,0 ml) y cloruro de metanosulfonilo (10 μl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,16 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,32 (m, 1 H), 6,26 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 5,77 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,30 (m, 4 H), 3,25 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,93 (s, 3 H); calculado masa para C₂₅H₂₈ClN₇O₄S: 557,2, encontrado: 558,4 (M+H⁺).

30 Ejemplo 47

Compuesto I-42 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo)

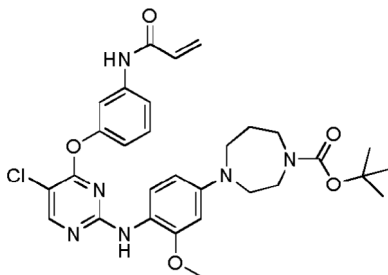


Una mezcla del intermedio 5 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró

a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para $C_{30}H_{33}F_3N_6O_5$: 614,3, encontrado: 615,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 48

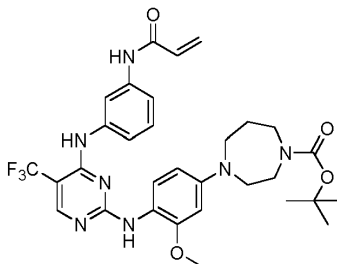
5 Compuesto I-43 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo)



10 Una mezcla del intermedio 6 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (21 mg) en n-butanol (1 ml) con HCl catalítico se sometió a microondas durante 20 minutos a 100 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para $C_{30}H_{35}ClN_6O_5$: 594,2, encontrado: 594,8 ($M+H^+$).

Ejemplo 49

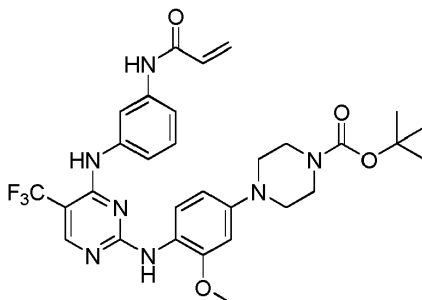
15 Compuesto I-44 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo)



25 Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (21 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para $C_{31}H_{36}F_3N_7O_4$: 627,3, encontrado: 628,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 50

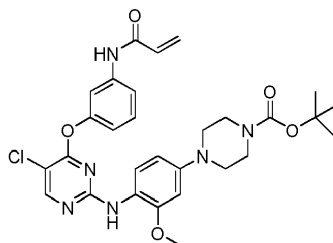
30 Compuesto I-45 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo)



35 Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para $C_{30}H_{34}F_3N_7O_4$: 613,3, encontrado: 614,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 51

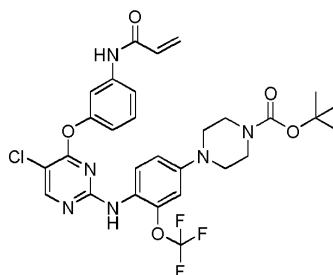
5 Compuesto I-46 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo)



10 Una mezcla del intermedio 6 (16 mg) y 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en n-butanol (1 ml) con HCl catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 120 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₂₉H₃₃ClN₆O₅: 580,2, encontrado: 581,2 (M+H⁺).

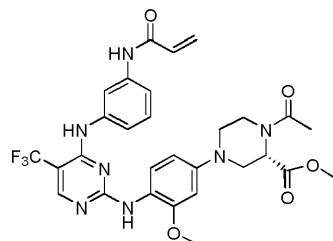
Ejemplo 52

15 Compuesto I-47 (4-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo)



20 Una mezcla del intermedio 6 (16 mg) y 4-(4-amino-3-trifluorometoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg) en n-butanol (1,0 ml) con HCl catalítico se sometió a microondas durante 20 min a 120 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₂₉H₃₀ClF₃N₆O₅: 634,2, encontrado: 635,4 (M+H⁺).

25 **Ejemplo 53**
Compuesto I-48 ((S)-1-acetil-4-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-piperazina-2-carboxilato de metilo)



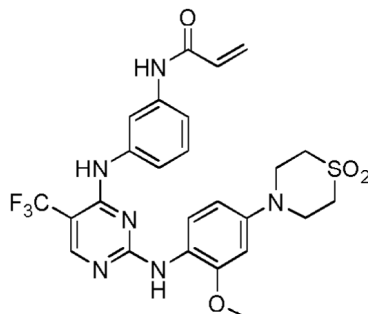
35 Una mezcla del intermedio 1 (16 mg) y (S)-4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (23 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA). El intermedio se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se trató con TFA (0,3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron N,N-dietilisopropilamina (20 µl), diclorometano (1,0 ml) y anhídrido acético (20 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Masa calculada para C₂₉H₃₀F₃N₇O₅: 613,2, encontrado: 614,2 (M+H⁺).

40

Ejemplo 54

Compuesto I-49 (N-(3-(2-(2-metoxi-4,4-dioxo-4-tiomorfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida)

5



Una mezcla del intermedio 1 (18 mg) y 2-metoxi-4-S,S-dioxotiomorfolino-anilina (24 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,16 (s, 1 H), 8,66 (a, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,77 (a, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,18 (a, 1 H), 6,64 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1 H), 6,31 (m, 1 H), 6,26 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 5,77 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,70 (m, 4 H), 3,12 (m, 4 H); calculado masa para C₂₅H₂₅F₃N₆O₅S: 562,2, encontrado: 562,8 (M+H⁺).

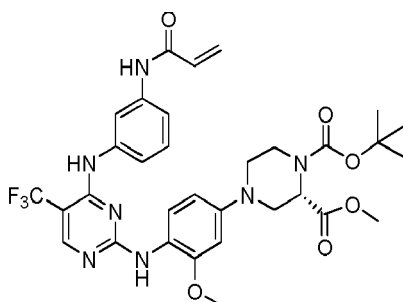
10

15

Ejemplo 55

Compuesto I-50 ((S)-4-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo)

20



Una mezcla del intermedio 1 (20 mg) y (S)-4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (26 mg) en dioxano (1,0 ml) con ácido trifluoroacético catalítico se agitó durante la noche a 50 °C. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó utilizando HPLC (modificador TFA) para dar el compuesto deseado como una sal de TFA. Calculado masa para C₃₂H₃₆F₃N₇O₆: 671,3, encontrado: 672,3 (M+H⁺).

25

Ejemplos biológicos

A continuación se describen ensayos utilizados para medir la actividad biológica de los compuestos proporcionados como inhibidores selectivos de EGFR mutante en comparación con EGFR WT (y otras proteínas quinasas).

30

Ejemplo 56

Protocolo de ensayo Omnia para la evaluación de la potencia contra enzimas activas EGFR (WT) y EGFR (T790M/L858R)

35

A continuación se describe el protocolo de ensayo bioquímico utilizando EGFR-WT y EGFR-T790M/L858R.

La mecánica de la plataforma de ensayo se describe mejor por el proveedor (Invitrogen, Carlsbad, CA) en su sitio web en la URL siguiente: www.invitrogen.com/content.cfm?pageid=11338 o www.invitrogen.com/site/us/en/home/Products-and-Services/Applications/Drug-Discovery/Target-and-Lead-Identification-and-Validation/KinaseBiology/KB-Misc/Biochemical-Assays/Omia-Kinase-Assays.html.

40

Brevemente, se prepararon soluciones madre 10X de EGFR-WT (PV3872) de Invitrogen y EGFR-T790M/L858R (40350) de BPS Bioscience, San Diego, CA, ATP 1,13X (AS001A) y sustratos peptídicos conjugados Tyr-Sox

45

(KCZ1001) apropiados en tampón de reacción de quinasa 1X que consistía en Tris 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, EGTA 1 mM, β-glicerofosfato 5 mM, glicerol al 5% (solución madre 10X, KB002A) y DTT 0,2 mM (DS001A). Se preincubaron 5 μl de cada enzima en una placa de microvaloración de superficie blanca no adherente de 384 pocillos Corning (# 3574) (Corning, NY) durante 30 min a 25 °C con un volumen de 0,5 μl de DMSO al 50% y compuestos diluidos en serie preparados en DMSO al 50%. Las reacciones de quinasa se iniciaron con la adición de 45 μl de la mezcla de ATP/sustrato peptídico Tyr-Sox y se supervisaron cada 71 segundos durante 60 minutos a λ_{ex}360/λ_{em}485 en un lector de placas Synergy⁴ de BioTek (Winooski, VT). A la finalización de cada ensayo, se examinaron las curvas de progreso de cada pocillo para cinética de reacción lineal y estadísticas de ajuste (R², intervalo de confianza del 95%, suma absoluta de cuadrados). La velocidad inicial (de 0 minutos a ~30 minutos) de cada reacción se determinó a partir de la pendiente de un gráfico de unidades de fluorescencia relativa frente al tiempo (minutos) y después se representó frente a la concentración de inhibidor para estimar la IC₅₀ a partir de log[Inhibidor] frente a respuesta, modelo de pendiente variable en GraphPad Prism del programa informático GraphPad (San Diego, CA).

[EGFR-WT] = 5 nM, [ATP] = 15 μM, [Y12-Sox] = 5 μM (ATP K_{Map} ~12 μM); y [EGFR-T790M/L858R] = 2,5 nM, [ATP] = 20 μM, [Y12-Sox] = 5 μM (ATP K_{Map} ~20 μM).

La tabla 3 muestra la actividad de compuestos seleccionados de la presente invención en el ensayo de inhibición de EGFR descrito anteriormente. La tabla 3 muestra datos de EGFR mutante en comparación con EGFR WT y proporciona la relación de selectividad de WT con respecto al mutante para cada compuesto de ensayo. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos de la tabla 1.

Tabla 3. Datos de inhibición bioquímica de EGFR (mutante y de tipo silvestre)

Nº de compuesto	IC ₅₀ de EGFR WT (nM)	IC ₅₀ de EGFR (T790M/L858R) (nM)	Relación WT/mutante
I-1	30-100	1-10	>40
I-2	10-30	<1	>20
I-3	1-10	<1	>5
I-4	1-10	<1	>10
I-5	10-30	1-10	>25
I-6	1-10	<1	>5
I-7	10-30	<1	>15
I-8	10-30	1-10	>10
I-9	1-10	<1	>5
I-10	1-10	1-10	>1
I-11	10-30	<1	>25
I-12	10-30	<1	>15
I-13	30-100	<1	>35
I-14	10-30	<1	>25
I-15	30-100	1-10	>15
I-17	10-30	<1	>30
I-18	>1000	10-30	>50
I-19	100-300	1-10	>50
I-20	10-30	1-10	>5
I-21	10-30	<1	>35
I-22	30-100	<1	>50
I-23	100-300	1-10	>25
I-24	30-100	1-10	>15
I-26	10-30	<1	>25
I-27	1-10	1-10	>5
I-28	1-10	<1	>10
I-29	10-30	<1	>30

Nº de compuesto	IC ₅₀ de EGFR WT (nM)	IC ₅₀ de EGFR (T790M/L858R) (nM)	Relación WT/mutante
I-30	30-100	<1	>50
I-31	<1	<1	1
I-32	<1	<1	>1
I-33	1-10	<1	>10
I-34	30-100	<1	>40
I-35	1-10	<1	>10
I-36	10-30	<1	>25
I-37	30-100	1-10	>25
I-38	10-30	<1	>50
I-39	>1000	10-30	>50
I-40	10-30	1-10	>20
I-41	30-100	1-10	>20
I-42	300-1000	300-1000	>1
I-43	300-1000	1-10	>50
I-44	300-1000	1-10	>50
I-45	30-100	1-10	>20
I-46	100-300	<1	>50
I-47	>1000	10-30	>50
I-48	10-30	<1	>25
I-49	1-10	<1	>1

Los datos de compuestos que no son de fórmula III-a tal como se define en la reivindicación 1, se proporcionan como ejemplos de referencia.

5 Ejemplo 57

Cultivo celular y anticuerpos

Se obtuvieron células de carcinoma epidermoide humano A431, de NSCLC humano H1975 y de adenocarcinoma NSCLC humano HCC827 del American Type Culture Center (Manassas, VA). Se cultivaron células A431 en DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con FBS al 10% (HyClone, South Logan, UT) y penicilina-estreptomina al 1% (P/S, Lonza, Walkersville, MD). Se cultivaron células H1975 y HCC827 en RPMI 1640 completo (Invitrogen) suplementado con FBS al 10% y P/S al 1%. Todas las células se mantuvieron y se propagaron como cultivos en monocapa a 37 °C en una incubadora humidificada con el 5% de CO₂.

Todos los anticuerpos primarios se obtuvieron de Cell Signaling (Danvers, MA) y se utilizaron a 1:1000. Los anticuerpos secundarios se utilizaron a 1:10.000. Se obtuvo anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón IRDye 800CW de LiCor Biosciences (Lincoln, NE) y se obtuvo anti-IgG de conejo de cabra Alexa Fluor 680 de Invitrogen.

20 Inmunotransferencia

Las células se cultivaron en placas de 12 pocillos (Corning, Corning, NY) hasta una confluencia del 90% y después se incubaron en medio con bajo contenido de suero (FBS al 0,1%) durante 16-18 h. Las células se trataron a continuación con compuesto de ensayo 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 o 0,005 µM en medio bajo en suero (FBS al 0,1%) durante 1 hora. Después, las células A431 se estimularon con 50 ng/ml de EGF (Peprotech, Rocky Hill, NJ) durante 15 min. Después del tratamiento, las monocapas de células se lavaron con PBS frío (Invitrogen) y se lisaron inmediatamente mediante raspado en 60 µl de tampón de extracción celular (Invitrogen) frío suplementado con inhibidores de proteasa completa (Roche, Indianápolis, IN) e inhibidores de fosfatasa PhosphoSTOP (Roche).

Las concentraciones de proteína del lisado se determinaron mediante el ensayo BCA (Pierce, Rockford, IL) y se separaron 50 µg de cada lisado mediante SDS-PAGE con gradiente del 4-12% (Invitrogen), se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (Biorad, Hercules, CA) y se sometieron a ensayo con anticuerpos específicos. Las señales de fosfoproteínas se cuantificaron utilizando Odyssey Infrared Imaging (Li-Cor Biosciences).

Para evaluar la señalización de fósforo-EGFR, se analizaron las manchas con anticuerpos anti-fosfo-EGFR de conejo (Y1068) y anticuerpos anti-EGFR total de ratón. La señal de fosfo-EGFR se normalizó con respecto a la expresión total de EGFR para cada muestra. Los resultados se indican como % de control DMSO. Los datos normalizados se ajustaron utilizando un programa de análisis de curva sigmoïdal (Graph Pad Prism versión 5) con pendiente de Hill variable para determinar los valores de EC₅₀.

La tabla 4 muestra datos de EGFR mutantes en células H1975 (mutación doble L858R/T790M) y HCC827 (mutación de delección del E746-A750) en comparación con EGFR WT (células A431). Los números de los compuestos enumerados en la tabla 4 corresponden a los números de los compuestos de la tabla 1.

Tabla 4. Señalización de EGFR (mutante y tipo silvestre) (1 hora)

Nº de compuesto	EC ₅₀ de EGFR WT (nM)	EC ₅₀ de H1975 (nM)	Relación WT/mutante	EC ₅₀ de HCC827 (nM)	Relación WT/mutante
I-1	>1000	10-100	>50	-	-
I-2	>1000	10-100	>50	-	-
I-3	>1000	500-1000	>5	-	-
I-4	>1000	10-100	>50	100-500	>25
I-5	>1000	10-100	>30	-	-
I-6	>1000	10-100	>20	-	-
I-7	>1000	100-500	>5	-	-
I-8	>1000	>1000	>1	-	-
I-9	>1000	-	-	-	-
I-11	>1000	100-500	>15	-	-
I-12	>1000	>1000	>1	-	-
I-13	-	10-100	-	-	-
I-14	500-1000	10-100	>15	10-100	>15
I-17	>1000	10-100	>30	100-500	>5
I-21	>1000	100-500	>5	-	-
I-22	>1000	100-500	>35	-	-
I-26	>1000	100-500	>40	-	-
I-27	>1000	-	-	-	-
I-29	>1000	-	-	-	-
I-33	>1000	10-100	>50	-	-
I-34	>1000	100-500	>35	-	-
I-35	>1000	<10	>50	-	-
I-40	>1000	>1000	>1	-	-
I-41	>1000	>1000	>1	-	-
I-44	>1000	500-1000	>5	-	-
I-45	>1000	100-500	>10	-	-
I-46	>1000	100-500	>10	<10	>50
I-48	>1000	10-100	>50	-	-
I-49	>1000	10-100	>20	-	-

Los datos de compuestos que no son de fórmula III-a tal como se define en la reivindicación 1, se proporcionan como ejemplos de referencia.

Ejemplo 58

Proliferación celular

ES 2 776 002 T3

5 Las células se plaquearon en medio de crecimiento suplementado con FBS al 5% y P/S al 1% a una densidad de 3.000 células por pocillo en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Corning). Las células se dejaron asentar durante 4 horas y después se trataron con compuesto de ensayo 5, 1,25, 0,31, 0,078, 0,020 o 0,005 μM durante 72 horas. La viabilidad celular se determinó mediante CellTiter Glo (Promega, Madison, WI) y los resultados se convirtieron en números de células utilizando una curva estándar. Los valores de inhibición del crecimiento (GI50) se determinaron mediante Graph Pad Prism.

10 El resultado de este experimento se representa en la tabla 5, que muestra la inhibición selectiva de mutante en células H1975 (mutación doble L858R/T790M) y HCC827 (mutación de delección delE746-A750) pero no en células A431 con EGFR WT.

Tabla 5. Proliferación celular de EGFR (mutante y tipo silvestre)

Nº de compuesto	GI ₅₀ de EGFR WT (nM)	GI ₅₀ de H1975 (nM)	Relación WT/mutante	GI ₅₀ de HCC827 (nM)	Relación WT/mutante
I-1	>1000	10-100	>15	10-100	>15
I-2	>1000	10-100	>20	10-100	>40
I-3	>1000	100-500	>5	10-100	>45
I-4	500-1000	10-100	>10	10-100	>35
I-5	>1000	100-500	>5	10-100	>20
I-6	500-1000	10-100	>10	10-100	>40
I-7	>1000	100-500	>1	100-500	>10
I-8	500-1000	100-500	>1	10-100	>20
I-9	>1000	100-500	>5	10-100	>50
I-10	>1000	500-1000	>1	100-500	>20
I-11	>1000	100-500	>5	10-100	>45
I-12	500-1000	100-500	>1	10-100	>30
I-13	>1000	100-500	>10	10-100	>50
I-14	>1000	100-500	>5	10-100	>10
I-15	>1000	500-1000	>1	100-500	>10
I-17	>1000	100-500	>10	10-100	>15
I-18	>1000	500-1000	>1	100-500	>5
I-19	>1000	100-500	>5	100-500	>10
I-20	>1000	100-500	>5	100-500	>15
I-21	500-1000	100-500	>1	10-100	>20
I-22	>1000	100-500	>10	10-100	>35
I-23	>1000	500-1000	>1	100-500	>20
I-24	500-1000	100-500	>1	10-100	>40
I-26	>1000	>1000	>1	10-100	>35
I-27	>1000	100-500	>1	10-100	>10
I-28	>1000	500-1000	>5	10-100	>50
I-29	>1000	10-100	>10	10-100	>15
I-30	>1000	100-500	>1	10-100	>25
I-33	>1000	10-100	>30	100-500	>15
I-34	>1000	100-500	>5	10-100	>50
I-35	>1000	10-100	>10	10-100	>25
I-36	>1000	100-500	>25	10-100	>50
I-37	>1000	500-1000	>1	100-500	>10
I-38	>1000	>1000	>1	500-1000	>5

Nº de compuesto	GI ₅₀ de EGFR WT (nM)	GI ₅₀ de H1975 (nM)	Relación WT/mutante	GI ₅₀ de HCC827 (nM)	Relación WT/mutante
I-39	>1000	>1000	<1	>1000	>1
I-40	500-1000	100-500	>5	10-100	>10
I-41	>1000	100-500	>1	10-100	>20
I-44	>1000	500-1000	>5	500-1000	>5
I-45	>1000	100-500	>1	100-500	>10
I-46	>1000	500-1000	>1	100-500	>10
I-48	>1000	10-100	>10	10-100	>15
I-49	>1000	100-500	>10	10-100	>25
I-50	>1000	100-500	>10	10-100	>50

Los datos de compuestos que no son de fórmula III-a tal como se define en la reivindicación 1, se proporcionan como ejemplos de referencia.

5 Ejemplo 59

Experimento de lavado en células H1975 que contienen mutación de delección de EGFR/T790M

10 Las células se plaquearon en medio de crecimiento suplementado con FBS al 10% y P/S al 1% a una densidad de $2,0 \times 10^5$ células por pocillo en placas de cultivo de tejidos de 12 pocillos. Las células se dejaron asentar durante 4 horas y después se mantuvieron en medio con bajo contenido de suero (FBS al 0,1%) durante la noche.

15 A la mañana siguiente se retiró el medio y las células se trataron con compuesto de ensayo 500 nM en medios con bajo contenido de suero durante 1 hora. Las células se lavaron desprovistas de compuesto 2X con PBS (Invitrogen). Un conjunto de células se lisó inmediatamente tal como se indicó anteriormente como el punto temporal de 0 h. Las células restantes se incubaron con medio de crecimiento RPMI-1640 completo (FBS al 10%) durante 1, 3, 6 y 24 h. Durante la primera hora, las células se lavaron 2X con PBS cada 30 min. Se recogieron controles DMSO (0,5%) en los puntos temporales de 0, 3, 6 y 24 h.

20 Los compuestos I-2 y I-4 demuestran una duración prolongada de la acción después de la eliminación del compuesto. La fosforilación de pEGFR se inhibe en un 80-100% 1 hora después de la eliminación del compuesto. El pEGFR permaneció inhibido en un 60-90% durante al menos 8 horas después de eliminar el compuesto, pero la actividad se restableció al 40-60% mediante nueva síntesis de proteínas a las 24 h.

25 Ejemplo 60

Espectrometría de masas para EGFR mutante

30 El compuesto I-4 modifica EGFR T790M/L858R de forma individual y completa, según se confirma por medio del análisis por EM de la proteína completa. Se incubó EGFR T790M/L858R intacto (BPS, 40350) durante 60 min con un exceso de 10 veces de compuesto I-4 con respecto a la proteína. Se diluyeron partes alícuotas de 5 µl de las muestras con 15 µl de TFA al 0,2% antes de Micro C4 ZipTipping directamente sobre la diana MALDI utilizando ácido sinapínico como matriz de desorción (10 mg/ml en TFA al 0,1%: acetonitrilo 50:50). El panel A muestra la traza por espectroscopía de masas de la proteína EGFR T790M/L858R intacta ($m/z = 88.389$ Da). El panel B muestra la traza por espectroscopía de masas de EGFR T790M/L858R incubado con compuesto I-4 ($m = 555,56$) durante 30 min. La masa centroide ($m/z = 88.820$ Da) muestra un desplazamiento de masa de 431 Da (78%), lo que indica una modificación completa del EGFR T790M/L858R por el compuesto I-4.

40 Los compuestos I-1 y I-3 se sometieron a ensayo de forma similar y se encontró que modifican covalentemente la proteína.

Ejemplo 61

Estudio de tumor H1975 *in vivo*

45 Se implantaron a ratones hembra nu/nu 1×10^7 células tumorales H1975 en Matrigel al 50% por vía subcutánea (volumen de inyección de 0,2 ml) en el flanco. Se registraron mediciones del tumor tres veces por semana. Los tumores se emparejaron cuando alcanzaron un tamaño promedio de 100-150 mg. El tamaño del grupo fue de 10 ratones. El compuesto de ensayo se administró por vía intraperitoneal, 25 mg/kg diariamente durante 21 días. Los valores del %

de inhibición tumoral se determinaron a los 15 días, momento en que el grupo de control alcanzó un volumen de tumor máximo. Se realizó un seguimiento del volumen del tumor hasta que los tumores alcanzaron los 1500 mm³ o 60 días

Los valores de inhibición tumoral para los compuestos proporcionados se muestran en la tabla 6 siguiente.

5

Tabla 6.

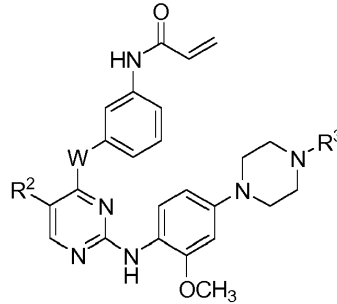
Nº de compuesto	% de inhibición tumoral
I-1	>66
I-2	>66
I-4	>66
I-5	>33

10

Los datos de compuestos que no son de fórmula III-a tal como se define en la reivindicación 1, se proporcionan como ejemplos de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III-a:



III-a

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

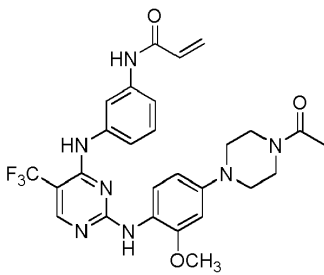
W es -NH-;

10 R² es -CF₃;

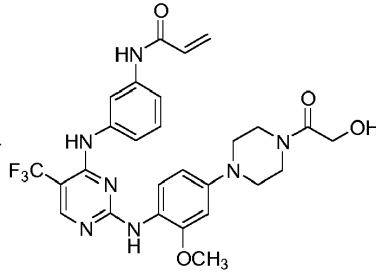
R³ es -C(O)-R, -C(O)OR, -C(O)NHR, -SO₂-R, -SO₂NH₂, -C(O)-alquileo C₁₋₄-OH o -SO₂-alquileo C₁₋₄-OH; y
 cada R es independientemente alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄.

15

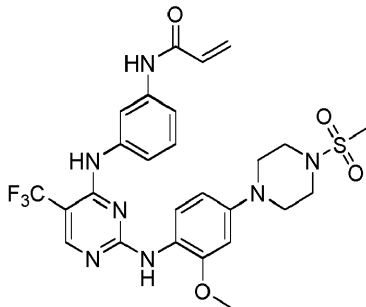
2. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:



I-4

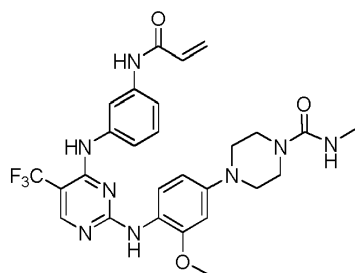


I-6

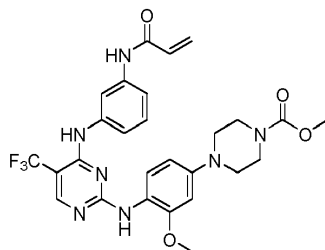


I-17

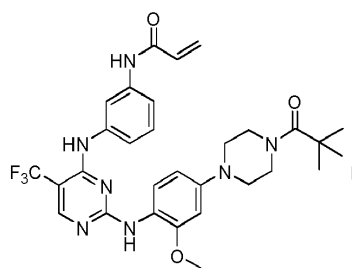
20



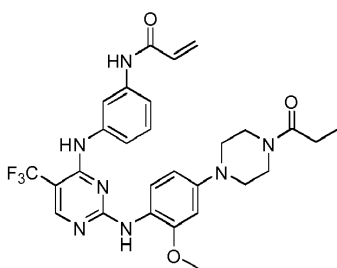
I-28



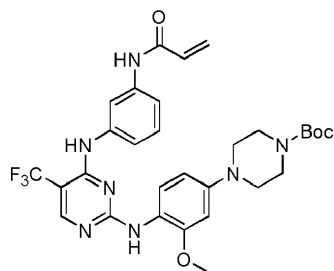
I-29



I-34



I-35



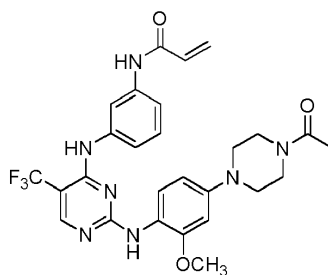
I-45

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, siendo el compuesto de la fórmula:

10



I-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición según la reivindicación 4, en combinación con un agente terapéutico adicional, preferentemente en la que el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico.

20

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición del mismo, para su uso en la inhibición selectiva de al menos un mutante de EGFR en comparación con EGFR WT, en una muestra biológica o en un paciente.

7. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que (a) dicho compuesto actúa de forma moderada con respecto a EGFR WT, preferentemente en el que el, al menos un, mutante es T790M; o (b) el, al menos un, mutante de EGFR es un mutante activador.

5 8. El compuesto para uso según la reivindicación 7, en el que el, al menos un, mutante activador de EGFR es (a) un mutante de delección, preferentemente en el que el, al menos un, mutante activador es delE746-A750; o (b) una mutación puntual, preferentemente en el que el, al menos un, mutante activador es L858R, o en el que el, al menos un, mutante activador es G719S.

10 9. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que el compuesto inhibe selectivamente al menos un mutante activador y T790M, preferentemente

15 en el que (a) el, al menos un, mutante activador de EGFR es un mutante de delección, de forma más preferida en el que el, al menos un, mutante activador es delE746-A750, o:

en el que (b) el, al menos un, mutante de EGFR es una mutación puntual, de forma más preferida en el que el, al menos un, mutante activador es L858R, o en el que el, al menos un, mutante activador es G719S.

20 10. El compuesto para su uso según las reivindicaciones 8 o 9, en el que el compuesto actúa de forma moderada con respecto a EGFR WT.

25 11. Una composición según la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de un trastorno o una afección mediada por EGFR mutante en un paciente, preferentemente en el que el trastorno o la afección es un cáncer, de forma más preferida en el que el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

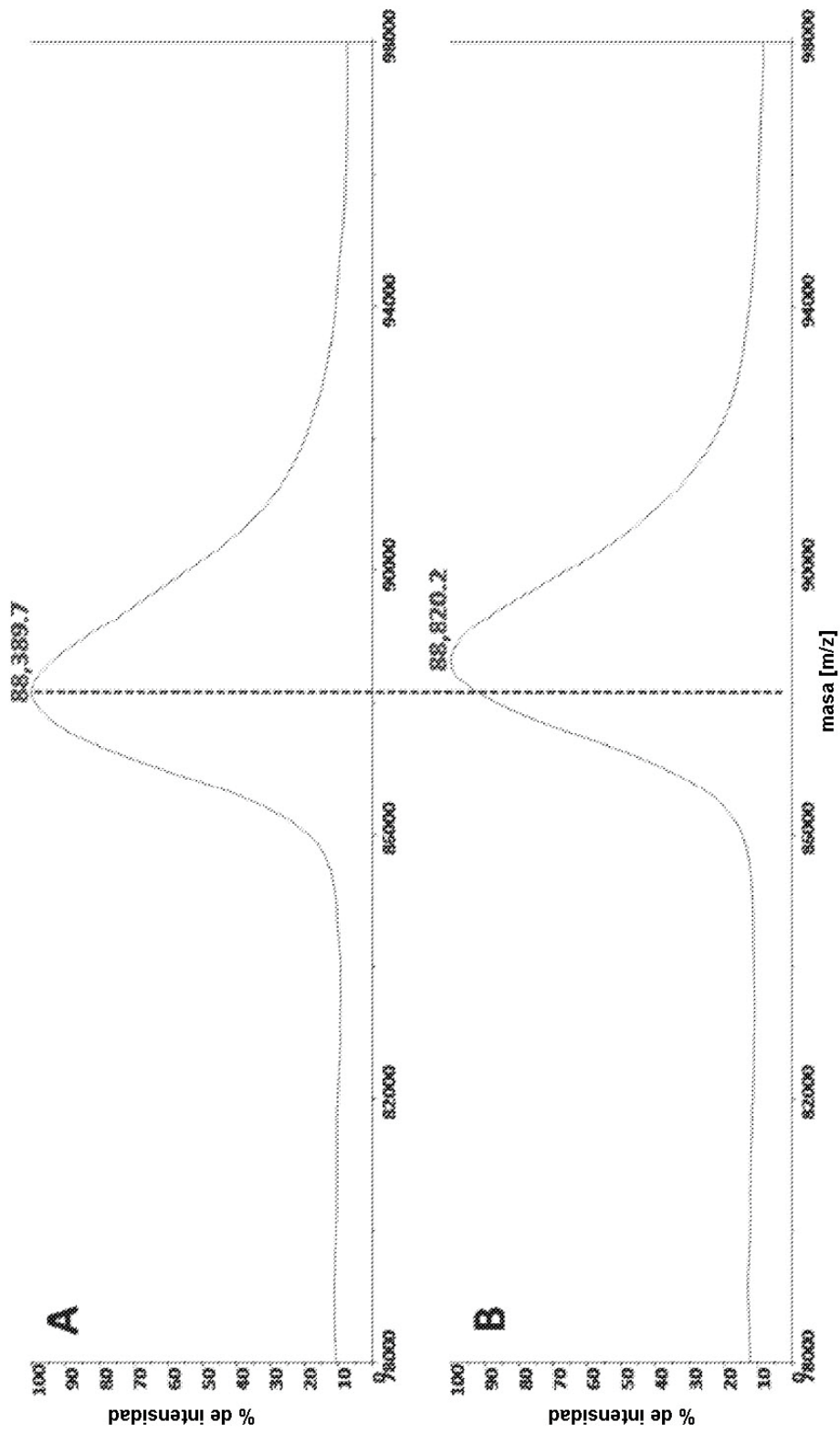


FIGURA 1