

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 013 860**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2021** **PCT/EP2021/059015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2021** **WO21213800**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2021** **E 21716218 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025** **EP 4139309**

54 Título: **[1,3]Diazino[5,4-D]pirimidinas como inhibidores de HER2**

30 Prioridad:

24.04.2020 EP 20171221

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2025

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.00%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**WILDING, BIRGIT;
BOESE, DIETRICH;
ENGELHARDT, HARALD;
FUCHS, JULIAN;
NEUMUELLER, RALPH;
PETRONCZKI, MARK;
SCHARN, DIRK y
TREU, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 013 860 T3

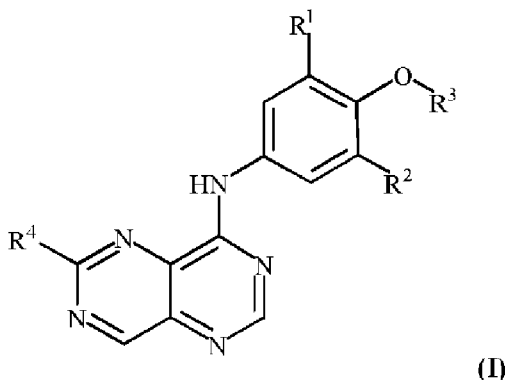
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

[1,3]Diazino[5,4-D]pirimidinas como inhibidores de HER2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas [1,3]diazino[5,4-d]pirimidinas y derivados de la Fórmula (I),



en donde los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 presentan los significados proporcionados en las reivindicaciones, su uso como inhibidores de HER2 y sus mutantes (no reivindicados explícitamente), composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso como medicamentos, especialmente como agentes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades oncológicas.

Antecedentes de la invención

La familia de receptores de tirosina quinasa (RTK, por sus siglas en inglés) de receptores transmembrana ERBB consiste en cuatro elementos: EGFR (ERBB1), HER2 (Neu, ERBB2), HER3 (ERBB3) y HER4 (ERBB4), que cumplen funciones esenciales durante el desarrollo (Citri et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2006, 7(7), 505-516; Hynes et al., Curr. Opin. Cell Biol., 2009, 21(2), 177-184; Wang, Z., Methods Mol. Biol., 2017, 1652, 3-35.). La señalización de ERBB se inicia tras la unión de los dominios extracelulares de EGFR, HER3 o HER4 a sus respectivos ligandos y la posterior homo- o heterodimerización de los miembros de la familia ERBB. HER2, para el que no se ha identificado ningún ligando, es el socio de dimerización preferente para los otros miembros ERBB. Una vez que se ha formado un complejo activo de ligando-receptor, los dominios de tirosina quinasa intracelulares de EGFR, HER2, HER3 o HER4 se activan por autofosforilación o fosforilación trans y posteriormente inducen una cascada de transducción de señales, involucrando especialmente las rutas de la quinasa activada por mitógenos (MAP, por sus siglas en inglés) y/o las rutas de la fosfatidilinositida 3-quinasa (PI3K por sus siglas en inglés). Cell. Biol., 2006, 7(7), 505-516; Hynes et al., Curr. Opin. Cell Biol., 2009, 21(2), 177-184; Wang, Z., Methods Mol. Biol., 2017, 1652, 3-35).

La señalización aberrante de ERBB está implicada en varias condiciones fisioatológicas, incluyendo el cáncer y enfermedades neurológicas. En el cáncer, la señalización de ERBB está hiperactivada a través de mutaciones que hacen que la RTK esté constitutivamente activa al promover la dimerización o al desplazar el equilibrio hacia el conformador activo de la quinasa y/o mediante la amplificación y la consiguiente sobreexpresión de la RTK. Ambos mecanismos oncogénicos aumentan la producción neta de la señalización ERBB y, por lo tanto, promueven la supervivencia celular, el crecimiento celular y la proliferación (Arteaga et al., Cancer Cell, 2014, 25(3), 282-303).

Se observa una señalización aberrante de HER2 en una amplia variedad de neoplasias malignas humanas. Se describen mutaciones oncogénicas para las regiones extracelular, (yuxta-)membranal e intracelular de la proteína. En conjunto, dichas mutaciones hacen que HER2 esté constitutivamente activa, alimentando la iniciación del cáncer, y el mantenimiento y crecimiento del tumor (Connell et al., ESMO Open, 2017, 2(5), e000279). De manera similar, la sobreexpresión de HER2 aumenta la señalización de HER2 y subyace a la transformación neoplásica y al mantenimiento del tumor en una variedad de indicaciones, incluyendo cáncer de mama, gástrico o de pulmón.

En consecuencia, la interferencia con la señalización oncogénica de HER2 resulta en la inhibición del crecimiento tumoral. Entre las terapias dirigidas se incluyen los anticuerpos con diana en HER2 (incluyendo el trastuzumab y el pertuzumab), los conjugados de anticuerpos con diana en HER2 (trastuzumab-DM1 (T-DM1, adotrastuzumab emtansina)) y pequeñas moléculas que inhiben el dominio quinasa de HER2 (afatinib, neratinib y lapatinib).

En conjunto, los tumores impulsados por mutaciones oncogénicas de HER2 o la sobreexpresión de tipo salvaje de HER2 (por ejemplo, debido a la amplificación génica) podrían beneficiarse de un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) específica para HER2. En conjunto, las alteraciones de HER2 afectan hasta 6 % a 7 % de

todos los cánceres humanos y podría emerger un TKI (inhibidor de tirosina quinasa) que respete el tipo salvaje de EGFR como una opción terapéutica eficaz.

Aunque existen inhibidores de HER2 de tipo salvaje que son selectivos sobre EGFR de tipo salvaje, tal como el tucatinib, estos inhibidores no presentan eficacia en HER2 portador de mutaciones en el exón 20. Se han dado a conocer otros inhibidores selectivos de HER2 de tipo salvaje en documentos de la técnica anterior: documentos n.º WO 2003/049740, n.º WO 2007/059257, n.º WO 2005/044302 y n.º WO 2019/042409.

Las mutaciones del exón 20 de HER2 constituyen un subconjunto de las mutaciones de ganancia de función de HER2 que resultan en una actividad quinasa mejorada (Wang et al. Cancer Cell, 2006, 10(1), 25-38). Esta actividad mejorada de quinasa de HER2 se integra en cascadas de señalización corriente abajo que estimulan la transformación neoplásica al promover el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células mutantes.

Los estudios en modelos de ratón genéticamente modificados han demostrado que la mutación más prevalente del exón 20 de HER2 en el cáncer pulmonar no microcítico (CPNM), la duplicación de los 4 aminoácidos YVMA (p.A775_G776insYVMA), es necesaria y suficiente para impulsar el crecimiento oncogénico (Perera et al., Proc. Natl. Acad. Cien. USA, 2009, 106(2), 474-479). La retirada de la expresión de HER2-YVMA está asociada a la reducción del tumor, lo que sugiere que esta variante oncogénica de HER2 resulta necesaria para el mantenimiento del tumor (Perera et al. 2009). Además, este estudio ha mostrado que en un modelo de ratón, el bloqueante pan-ERBB afatinib resulta eficaz *in vivo* y puede interferir con la señalización oncogénica de HER2-YVMA (Perera et al. 2009).

Las mutaciones oncogénicas en HER2 en el CPNM afectan predominantemente el dominio de tirosina quinasa de HER2 y se agrupan en el exón 20 del gen ERBB2 (Stephens et al., Nature, 2004, 431(7008), 525-526). Se estima que entre 2 % y 4 % de los pacientes con cáncer de pulmón son portadores de mutaciones activadoras en el exón 20 de HER2. Los inhibidores de la tirosina quinasa con diana en ERBB aprobados clínicamente no resultan eficaces en estos pacientes, ya que están limitados por la toxicidad limitadora de dosis mediada por EGFR de tipo salvaje. Afatinib y otros bloqueantes pan-ERBB han mostrado una eficacia limitada en pacientes con CPNM mutados en el exón 20 de HER2, principalmente debido a limitaciones en alcanzar una dosis eficaz. En particular, la toxicidad mediada por EGFR de tipo salvaje limita la dosificación eficaz.

Allitinib, ibrutinib, neratinib, poziotinib y pyrotinib son inhibidores pan-ERBB conocidos de HER2 con mutación en el exón 20. Se han dado a conocer inhibidores adicionales de HER2 mutante de exón 20 en documentos de la técnica anterior (documentos n.º WO 2015/175632, n.º WO 2015/195228, n.º WO 2016/183278 y n.º WO 2019/046775).

Existe una gran necesidad médica no satisfecha de compuestos con diana selectivamente en proteínas mutantes del exón 20 de HER2, evitando al mismo tiempo EGFR de tipo salvaje, para superar las desventajas de la toxicidad limitante de dosis mediada por EGFR de tipo salvaje.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención se unen al dominio de tirosina quinasa de HER2 de tipo salvaje y al mutante del exón 20 de HER2 de manera ortostérica y covalente, mientras que no afectan a EGFR de tipo salvaje y actúan como inhibidores selectivos de HER2 de tipo salvaje y de HER2 mutante portadores de mutaciones en el exón 20.

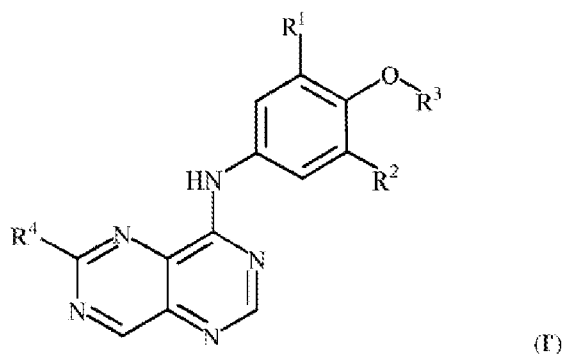
Descripción resumida de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de HER2 mutante de exón 20 que sean selectivos sobre EGFR de tipo salvaje. Los compuestos de la invención actúan como inhibidores selectivos de HER2 exón 20 y muestran un perfil de eficacia mejorado en la preservación de EGFR de tipo salvaje, además de una alta selectividad sobre EGFR tipo salvaje en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Además, algunos compuestos de la presente invención muestran un perfil farmacocinético y farmacológico mejorado, tal como una buena estabilidad metabólica.

Los compuestos de la invención resultan útiles para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad y/o afección caracterizada por una proliferación celular excesiva o anormal, especialmente en el tratamiento y/o prevención del cáncer.

Descripción detallada

Se dan a conocer en la presente memoria nuevas [1,3]diazino[5,4-d]pirimidinas y derivados de fórmula (I). No forman parte de la presente invención.

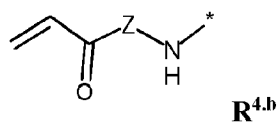
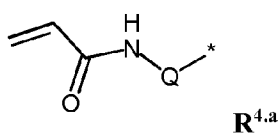


donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, -CCH₃, -OCH₃ y halógeno,
 R² es hidrógeno o halógeno,
 R³ se selecciona del grupo que consiste en la fórmula (i.1), (i.2), (i.3) y (i.4),

<p>(i.1)</p>	<p>(i.2)</p>
<p>(i.3)</p>	<p>(i.4)</p>

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en R^{4.a} y R^{4.b}



en el que:

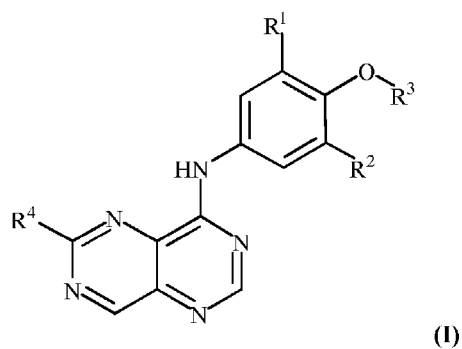
Q denota un heterociclilo de 4 a 6 elementos que contiene 1 átomo de N, donde uno de los átomos de carbono del anillo puede estar opcionalmente sustituido con un metilo,

Z denota un heterociclilo de 4 a 6 elementos que contiene 1 átomo de N, donde uno de los átomos de carbono del anillo se sustituye opcionalmente con metilo,

R⁵ es -H o -CH₃,

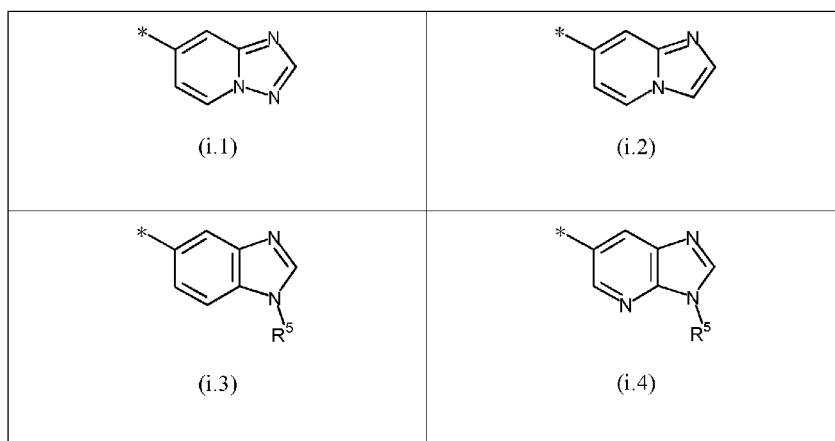
y por lo menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno.

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización o aspecto que no esté comprendido dentro del alcance según las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención. En particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, tal como se define en las reivindicaciones y a continuación:

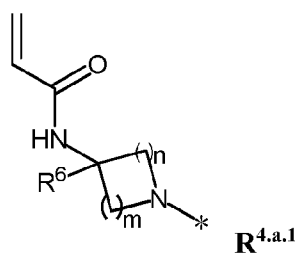


en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, -CCH₃, -OCH₃ y halógeno,
 R² es hidrógeno o halógeno,
 R³ se selecciona del grupo que consiste en la fórmula (i.1), (i.2), (i.3) y (i.4),

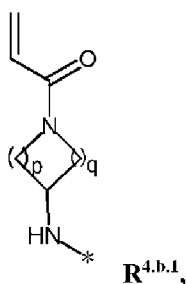


R⁴ se selecciona del grupo que consiste en R^{4.a} y R^{4.b}, donde R^{4.a} es R^{4.a.1}



en el que:

R⁶ es -H o -CH₃,
 n es 1 o 2,
 m es 1 o 2,
 y
 R^{4.b} es R^{4.b.1}



en el que:

- p es 1 o 2,
- q es 1 o 2,
- R⁵ es -H o -CH₃,
- y por lo menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno.

Realizaciones y aspectos preferentes

En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CCH, -OCH₃ y halógeno.

En otra realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CCH, -OCH₃, cloro y flúor.

En otra realización, R¹ es -CH₃.

En otra realización, R¹ es -CCH.

En otra realización, R¹ es -OCH₃.

En otra realización, R¹ es cloro.

En otra realización, R¹ es flúor.

En otra realización, R¹ es hidrógeno.

En otra realización, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro.

En otra realización, R² es hidrógeno.

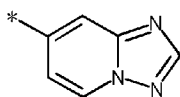
En otra realización, R² es halógeno.

En otra realización, R² es flúor o cloro.

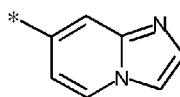
En otra realización, R² es flúor.

En otra realización, R² es cloro.

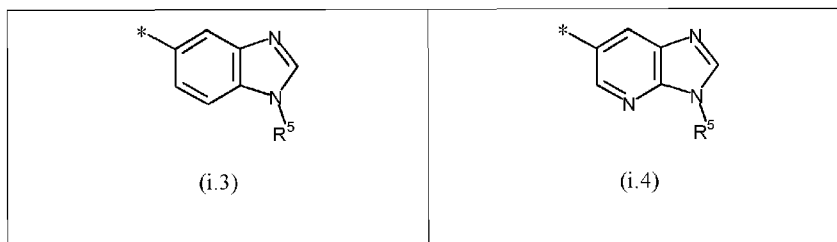
En otra realización, R³ se selecciona del grupo que consiste en la fórmula (i.1), (i.2), (i.3) y (i.4).



(i.1)



(i.2)



En otra realización, R^3 es un grupo que consiste en la fórmula (i.1) o (i.3).

En otra realización, R^3 es un grupo que consiste en la fórmula (i.2) o (i.4).

En otra realización, R^3 es un grupo que consiste en la fórmula (i.1) o (i.2).

En otra realización, R^3 es un grupo que consiste en la fórmula (i.1) o (i.4).

En otra realización, R^3 es un grupo que consiste en la fórmula (i.2) o (i.3).

En otra realización, R^3 es un grupo que consiste en la fórmula (i.3) o (i.4).

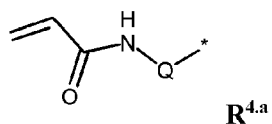
En otra realización, R^3 es un grupo de fórmula (i.1).

En otra realización, R^3 es un grupo de fórmula (i.2).

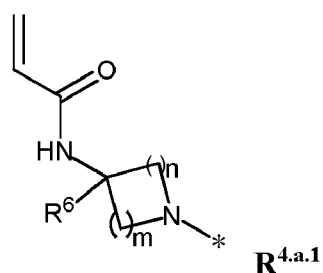
En otra realización, R^3 es un grupo de fórmula (i.3).

En otra realización, R^3 es un grupo de fórmula (i.4).

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicada) R^4 es $R^{4.a}$, en donde $R^{4.a}$ es:



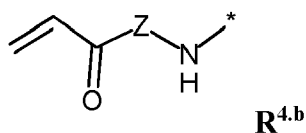
En otra realización, $R^{4.a}$ es $R^{4.a.1}$, donde $R^{4.a.1}$ es:



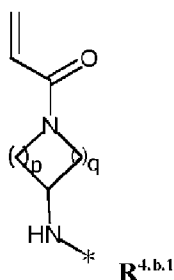
en el que:

R^6 es -H o -CH₃,
n es 1 o 2,
m es 1 o 2.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicada) R^4 es $R^{4.b}$, en donde $R^{4.b}$ es:



En otra realización, $R^{4.b}$ es $R^{4.b.1}$ en donde $R^{4.b.1}$ es:



en el que:

p es 1 o 2,
q es 1 o 2.

En otra realización, R⁵ es -H.

En otra realización, R⁵ es -CH₃.

En otra realización, R⁶ es -H.

En otra realización, R⁶ es -CH₃.

En otra realización, m es 1.

En otra realización, m es 2.

En otra realización, n es 1

En otra realización, n es 2

En otra realización, m es 1 y n es 1 o m es 2 y n es 2.

En otra realización, p es 1.

En otra realización, p es 2.

En otra realización q es 1.

En otra realización q es 2.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado), Q denota un heterociclilo saturado de 4 a 6 elementos que contiene 1 átomo de N, en donde un átomo de carbono del anillo está opcionalmente sustituido por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado), Q denota un heterociclilo parcialmente insaturado de 4 a 6 elementos que contiene 1 átomo de N, en donde un átomo de carbono del anillo se sustituye opcionalmente por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no reivindicado explícitamente) Q denota azetidinio.

En otro aspecto de la presente exposición (no reivindicado explícitamente) Q denota pirrolidinilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no reivindicado explícitamente) Q denota piperidinilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado) Q denota azetidinio, donde un átomo de carbono del anillo se sustituye por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado) Q denota pirrolidinilo, donde un átomo de carbono del anillo se sustituye por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado) Q denota piperidinilo, donde un átomo de carbono del anillo se sustituye por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado), Z denota un heterociclilo saturado de 4 a 6 elementos que contiene 1 átomo de N, en donde un átomo de carbono del anillo se sustituye opcionalmente por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado), Z denota un heterociclilo parcialmente insaturado de 4 a 6 elementos que contiene 1 átomo de N, en donde un átomo de carbono del anillo se sustituye opcionalmente por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no reivindicado explícitamente) Z denota azetidinio.

En otro aspecto de la presente exposición (no reivindicado explícitamente) Z denota pirrolidinilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no reivindicado explícitamente) Z denota piperidinilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado) Z denota azetidinio, donde un átomo de carbono del anillo se sustituye por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado) Z denota pirrolidinilo, donde un átomo de carbono del anillo se sustituye por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado) Z denota piperidinilo, donde un átomo de carbono del anillo se sustituye por metilo.

En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado), Q y Z denota un heterociclilo saturado de 4 a 6 elementos que contiene 1 átomo de N, en donde un átomo de carbono del anillo se sustituye opcionalmente por metilo.

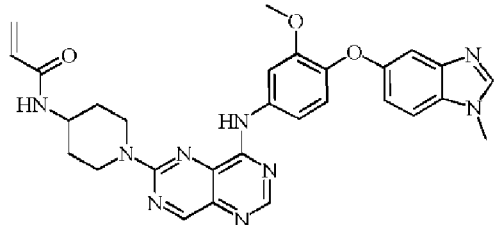
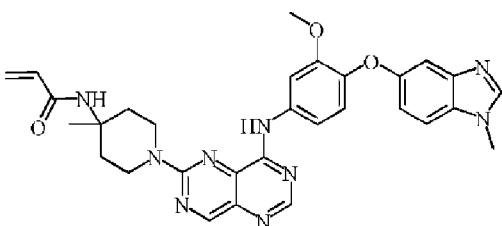
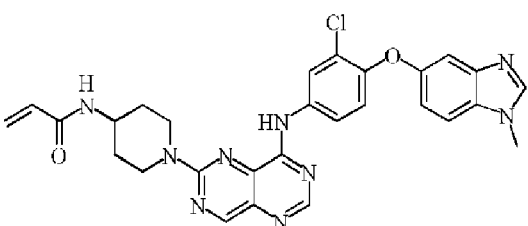
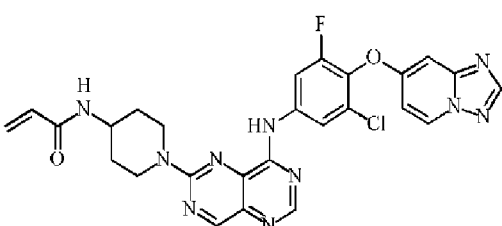
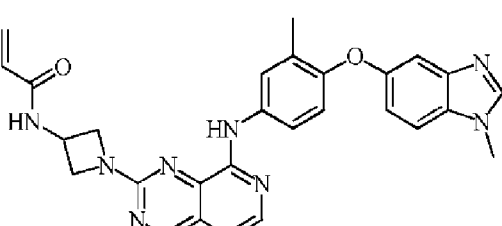
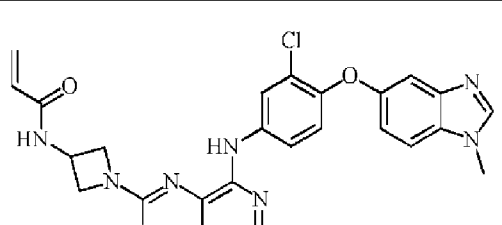
En otro aspecto de la presente exposición (no explícitamente reivindicado), Q y Z denota un heterociclilo parcialmente insaturado de 4 a 6 elementos que contiene 1 átomo de N, en donde un átomo de carbono del anillo se sustituye opcionalmente por metilo.

Cualquiera y cada una de las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R^{4.a}, R^{4.a.1}, R^{4.b}, R^{4.b.1}, R⁵, R⁶, m, n, p, q, Q y Z pueden combinarse entre sí.

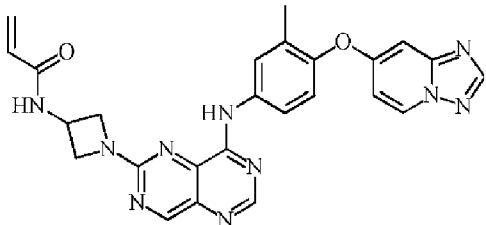
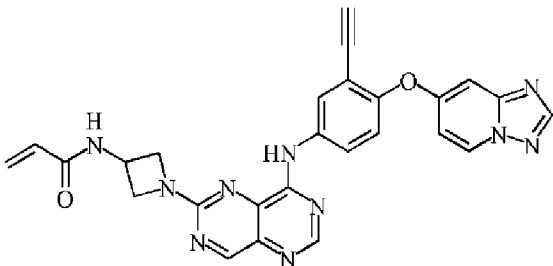
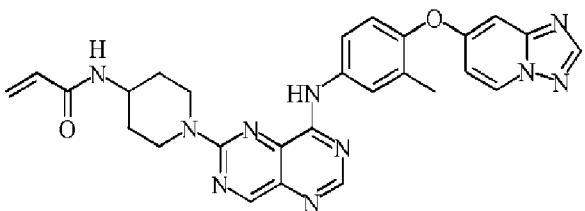
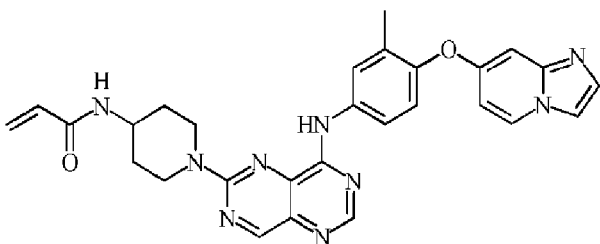
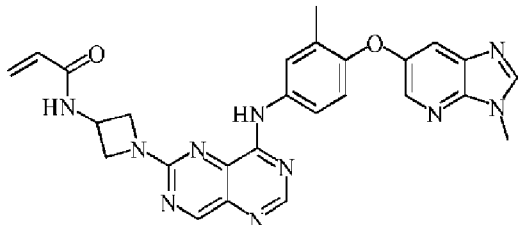
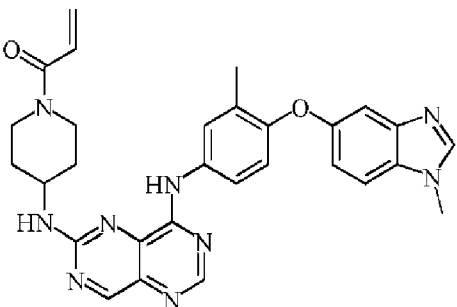
Una realización preferente de la presente invención son los compuestos anteriores de la fórmula (I), seleccionados del grupo que consiste en los Ejemplos I-01 a I-19.

Ejemplo	Estructura
I-01	
I-02	

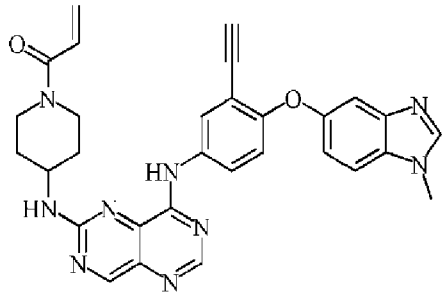
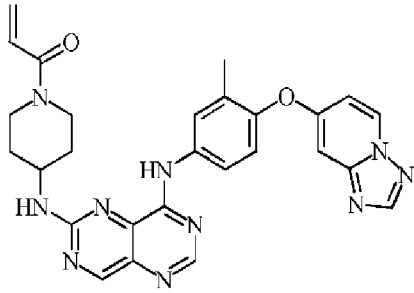
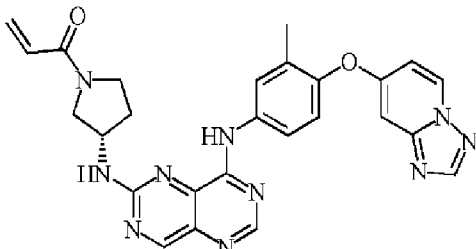
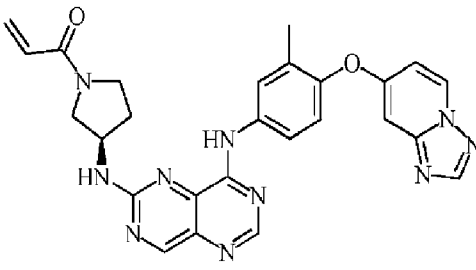
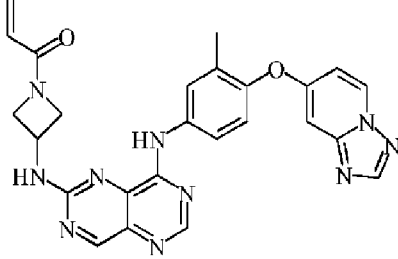
(continuación)

Ejemplo	Estructura
I-03	
I-04	
I-05	
I-06	
I-07	
I-08	

(continuación)

Ejemplo	Estructura
I-09	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

(continuación)

Ejemplo	Estructura
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Una realización preferente adicional de la presente invención son los compuestos anteriormente indicados seleccionados del grupo que consiste en los Ejemplos I-01 a I-19.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriormente indicados seleccionados del grupo que consiste en los Ejemplos I-01 a I-19.

5 Una realización preferente adicional de la presente invención son los compuestos anteriormente indicados seleccionados del grupo que consiste en los Ejemplos I-01 a I-13.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriormente indicados seleccionados del grupo que consiste en los Ejemplos I-01 a I-13.

10 Una realización preferente adicional de la presente invención son los compuestos anteriormente indicados seleccionados del grupo que consiste en los Ejemplos I-14 a I-19.

15 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriormente indicados seleccionados del grupo que consiste en los Ejemplos I-14 a I-19.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-01.

20 Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-02.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-03.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-04.

25 Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-05.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-06.

30 Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-07.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-08.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-09.

35 Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-10.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-11.

40 Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-12.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-13.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-14.

45 Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-15.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-16.

50 Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-17.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-18.

Una realización preferente adicional de la presente invención es el compuesto del Ejemplo I-19.

55 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-01.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-02.

60 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-03.

65 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-04.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-05.

5 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-06.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-07.

10 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-08.

15 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-09.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-10.

20 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-11.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-12.

25 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-13.

30 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-14.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-15.

35 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-16.

Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-17.

40 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-18.

45 Una realización preferente adicional de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables del compuesto del Ejemplo I-19.

Otro aspecto de la presente exposición es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I) o (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Otro aspecto de la presente exposición es un compuesto de fórmula (I) o (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la utilización como medicamento.

55 Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento pretender ser una referencia al compuesto particular para la utilización en un método de tratamiento. Cualquier referencia en la descripción a usos para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad y/o afección se entiende como una referencia al compuesto particular para la utilización en el tratamiento/prevención de la enfermedad y/o afección especificada.

60 Otro aspecto de la presente exposición es la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar a un paciente que sufre de cáncer, incluyendo cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de piel, tumor de esófago, tumor de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal, tumor de vesícula biliar, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón o cáncer de próstata.

65 Otro aspecto de la presente exposición es la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (I') o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un paciente que sufre de cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, cáncer esofágico o cáncer de pulmón.

Otro aspecto de la presente exposición es la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un paciente que sufre de cánceres/tumores/carcinomas de pulmón: p. ej., cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células en huso, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma de células claras, bronquioalveolar), cáncer de pulmón microcítico (CPM) (cáncer de células en avelana, cáncer de células intermedias y cáncer de células en avelana combinado).

Otro aspecto de la presente exposición es la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un paciente que sufre de CPNM.

Otro aspecto de la presente exposición es una composición farmacéutica que comprende, además de un compuesto de fórmula (I) o (I'), un compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en una sustancia citostática y una sustancia activa citotóxica.

En la presente exposición, se hace referencia a hidratos, solvatos, polimorfos, metabolitos y profármacos de compuestos de fórmula (I) o (I') de los mismos.

En otro aspecto, la exposición se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (I').

En otro aspecto, la exposición se refiere a un método para inhibir HER2 de tipo salvaje y/o mutante en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula (I) o (I'). En otro aspecto, la exposición se refiere a un método de inhibición de HER2 portador de mutaciones en el exón 20 en una célula, que preferentemente comprende poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula (I) o (I').

En otro aspecto, la exposición se refiere a un método de inhibición de la fosforilación de HER2 de tipo salvaje y/o mutante en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula (I) o (I'). En otro aspecto, la exposición se refiere a un método de inhibición de la fosforilación de HER2 mutante del exón 20 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula (I) o (I').

En otro aspecto, la exposición se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad y/o afección, donde la inhibición de HER2 tipo salvaje y/o mutante es beneficiosa terapéuticamente. En otro aspecto, la exposición se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad y/o afección, donde la inhibición de la proteína HER2 mutante de exón 20 resulta beneficiosa terapéuticamente.

En otro aspecto, la exposición se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de inhibición de HER2 de tipo salvaje y/o mutante, en un sujeto humano que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la exposición se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de inhibición de HER2 mutante de exón 20, en un sujeto humano que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la exposición se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o prevención de cáncer. En otro aspecto, la exposición se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o prevención del cáncer, donde el cáncer presenta sobreexpresión de HER2 y/o amplificación de HER2. En otro aspecto, la exposición se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o prevención del cáncer, donde el cáncer es cáncer con HER2 mutante de exón 20. En otro aspecto, la exposición se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o prevención del cáncer, donde el cáncer con sobreexpresión de HER2, amplificación de HER2 y/o HER mutante de exón 20 se selecciona de cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de piel, tumor esofágico, tumor de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal, tumor de vesícula biliar, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón y cáncer de próstata.

En otro aspecto, la exposición se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano.

En otro aspecto, la presente exposición se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

En otro aspecto, la presente exposición se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

Además, los siguientes cánceres, tumores y otras enfermedades proliferativas pueden ser tratados con compuestos de la exposición, incluyendo, aunque sin limitación:

cánceres/tumores/carcinomas de cabeza y cuello: p. ej. tumores/carcinomas/cánceres de la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral (incluyendo labio, encía, cresta alveolar, trigono retromolar, suelo de la boca, lengua, paladar duro, mucosa bucal), orofaringe (incluyendo la base de la lengua, amígdala, pilar amigdal, paladar blando, fosa amigdalina, pared faríngea), oído medio, laringe (incluyendo supraglotis, glotis, subglotis y cuerdas vocales), hipofaringe, glándulas salivales (incluyendo glándulas salivales menores);

cánceres/tumores/carcinomas de pulmón: p. ej., cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células en huso, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma de células claras, bronquioloalveolar), cáncer de pulmón microcítico (CPM) (cáncer de células en avena, cáncer de células intermedias y cáncer combinado de células en avena);

neoplasias del mediastino: p. ej. tumores neurogénicos (incluyendo neurofibroma, neurilemoma, schwannoma maligno, neurosarcoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neuroblastoma, feocromocitoma y paraganglioma), tumores de células germinales (incluyendo seminoma, teratoma y no seminoma), tumores tímicos (incluyendo timoma, timolipoma, carcinoma tímico y carcinoide tímico), tumores mesenquimatosos (incluyendo fibroma, fibrosarcoma, lipoma, liposarcoma, mixoma, mesotelioma, leiomioma, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, xantogranuloma, mesenquimoma, hemangioma, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, linfangioma, linfangiopericitoma y linfangiomioma);

cánceres/tumores/carcinomas del tracto gastrointestinal (GI): p. ej., tumores/carcinomas/cánceres del esófago, estómago (cáncer gástrico), páncreas, hígado y árbol biliar (incluyendo carcinoma hepatocelular (CHC), p. ej., CHC infantil, CHC fibrolamelar, CHC combinado, CHC de células en huso, CHC de células claras, CHC de células gigantes, CHC de carcinosarcoma, CHC esclerosante; hepatoblastoma; colangiocarcinoma; carcinoma colangiocelular; cistoadenocarcinoma hepático; angiosarcoma, hemangioendotelioma, leiomiomasarcoma, schwannoma maligno, fibrosarcoma, tumor de Klatzkin), vesícula biliar, conductos biliares extrahepáticos, intestino delgado (incluyendo duodeno, yeyuno e íleon), intestino grueso (incluyendo ciego, colon, recto, ano; cáncer colorrectal, tumor estromal gastrointestinal (TEGI)), sistema genitourinario (incluyendo riñón, p. ej. pelvis renal, carcinoma de células renales (CCR), nefroblastoma (tumor de Wilms), hipernefoma, tumor de Grawitz; uréter; vejiga urinaria, p. ej. cáncer uracal, cáncer urotelial; uretra, p. ej. distal, bulbomembranoso, prostático; próstata (dependiente de andrógenos, independiente de andrógenos, resistente a la castración, independiente de hormonas, refractario a hormonas), de pene);

cánceres/tumores/carcinomas de testículo: p. ej. seminomas y no seminomas;

cánceres/tumores/carcinomas ginecológicos: p. ej., tumores/carcinomas/cánceres de ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cuello uterino, vulva, vagina o de cuerpo uterino (incluyendo endometrio y fondo uterino);

cánceres/tumores/carcinomas de mama: p. ej. carcinoma mamario (ductal infiltrante, coloide, lobular invasivo, tubular, adenoquístico, papilar, medular o mucinoso), cáncer de mama positivo a receptores hormonales (cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno o cáncer de mama positivo para receptores de progesterona), cáncer de mama positivo para HER2, cáncer de mama triple negativo o enfermedad de Paget de mama;

cánceres/tumores/carcinomas del sistema endocrino: p. ej. tumores/carcinomas/cánceres de las glándulas endocrinas, glándula tiroides (carcinomas/tumores tiroideos; papilar, folicular, anaplásico y medular), glándula paratiroides (carcinoma/tumor paratiroideo), corteza adrenal (carcinoma/tumores corticales adrenales), glándula pituitaria (incluyendo prolactinoma y craneofaringioma), timo, glándulas suprarrenales, glándula pineal, cuerpo carotídeo, tumores de células de los islotes, paraganglio, tumores endocrinos pancreáticos (TEP; TEP no funcional, PPoma, gastrinoma, insulino, VIPoma, glucagonoma, somatostatino, GRFoma y ACTHoma), tumores carcinoides;

sarcomas de los tejidos blandos: p. ej., fibrosarcoma, histiocitoma fibroso, liposarcoma, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, tumor glómico, hemangiopericitoma, sarcoma sinovial, tumor de células gigantes de la vaina del tendón, tumor fibroso solitario de la pleura y el peritoneo, mesotelioma difuso, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP), tumor de células granulares, sarcoma de células claras, schwannoma melanocítico, plexosarcoma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, neuroepitelioma, sarcoma de Ewing extraesquelético, paraganglioma, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, mesenquimoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma epitelioides, tumor rabdoide extrarrenal, tumor desmoplásico de células pequeñas;

sarcomas óseos: p. ej. mieloma, sarcoma de células reticulares, condrosarcoma (incluyendo condrosarcoma central, periférico, de células claras o condrosarcoma mesenquimal), osteosarcoma (incluyendo osteosarcoma paraosteal, periosteal, de superficie de alto grado, de células pequeñas, osteosarcoma inducido por radiación o sarcoma de Paget), tumor de Ewing, tumor maligno de células gigantes, adamantinoma, histiocitoma (fibroso), fibrosarcoma, cordoma, sarcoma de células redondas pequeñas, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, osteocondroma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinofílico o condroblastoma;

mesotelioma: p. ej. mesotelioma pleural o mesotelioma peritoneal;

cánceres de piel: p. ej. carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merkel, melanoma (incluyendo cutáneo, de crecimiento superficial, lentigo maligno, lentiginoso acral, nodular y melanoma intraocular), queratosis actínica o cáncer de párpado;

neoplasias del sistema nervioso central y del cerebro: p. ej., astrocitoma (cerebral, cerebeloso, difuso, fibrilar, anaplásico, pilocítico, protoplasmático o gemistocítico), glioblastoma, gliomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas, ependimomas, ependimoblastomas, tumores del plexo coroideo, meduloblastomas, meningiomas, schwannomas, hemangioblastomas, hemangiomas, hemangiopericitomas, neuromas, ganglioneuromas, neuroblastomas, retinoblastomas, neurinomas (p. ej., acústicos), tumores del eje espinal;

linfomas y leucemias: p. ej. linfomas no Hodgkin de células B (LNH) (incluyendo linfoma linfocítico pequeño (LLP), linfoma linfoplasmocitoide (LLP), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), linfoma difuso de células grandes (LDCG), linfoma de Burkitt (LB)), linfomas no Hodgkin de células T (incluyendo linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia/linfoma de células T del adulto (LCAA), linfoma cutáneo de células T (LCCT), linfoma periférico de células T (LPCT)), linfoma T-linfoblástico (LTLB), linfoma de células T del adulto, linfoma B-linfoblástico (LBL), inmunocitoma, leucemia linfocítica crónica de células B (LLCBcrónico), leucemia linfocítica crónica de células T (LLCTcrónico), linfoma linfocítico pequeño de células B (LLPCB), linfoma cutáneo de células T (LCCT), linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), inmunoblastoma, enfermedad de Hodgkin (EH) (incluyendo enfermedad de Hodgkin con predominancia de linfocitos nodulares (EHPLN), esclerosis nodular de Hodgkin (ENH), enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta (EHCM), enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos, enfermedad de Hodgkin con depleción de linfocitos (EHDL)), leucemia de linfocitos grandes granulados (LLGG), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide/aguda (LMA), leucemia linfática/linfocitoide/aguda (LLA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica/linfática crónica (LLC), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia de células pilosas, leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma, plasmocitoma, mieloma múltiple (MM), plasmocitoma, síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC); cánceres de sitio primario desconocido (CSPD).

Todos los cánceres/tumores/carcinomas mencionados anteriormente, que se caracterizan por su ubicación/origen específico en el cuerpo, incluyen tanto los tumores primarios como los tumores metastásicos derivados de ellos.

Todos los cánceres/tumores/carcinomas mencionados anteriormente pueden diferenciarse adicionalmente a partir de su clasificación histopatológica:

cánceres epiteliales, p. ej. carcinoma de células escamosas (CCE) (carcinoma *in situ*, invasivo superficial, carcinoma verrucoso, pseudosarcoma, anaplásico, de células transicionales, linfoepitelial), adenocarcinoma (AC) (bien diferenciado, mucinoso, papilar, de células gigantes pleomórficas, ductal, de células pequeñas, de células en anillo de sello, de células fusiformes, de células claras, de células en avena, coloide, adenoescamoso, mucoepidermoide, quístico adenoide), cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células acinares, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, tumores neuroendocrinos (carcinoma de células pequeñas, paraganglioma o carcinoide); carcinoma oncócito;

cánceres no epiteliales, p. ej. sarcomas (fibrosarcoma, condrosarcoma, rabdomiosarcoma, leiomiomasarcoma, hemangiosarcoma, sarcoma de células gigantes, linfosarcoma, histiocitoma fibroso, liposarcoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma o neurofibrosarcoma), linfoma, melanoma, tumores de células germinales, neoplasias hemáticas, carcinomas mixtos y no diferenciados.

En otro aspecto, la presente exposición se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento y/o prevención del cáncer, donde el compuesto debe administrarse en combinación con una sustancia activa citostática y/o citotóxica y/o en combinación con radioterapia y/o inmunoterapia.

En otro aspecto, la presente exposición se refiere a una combinación del compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una sustancia activa citostática y/o citotóxica y/o en combinación con radioterapia y/o inmunoterapia para la utilización en el tratamiento y/o prevención del cáncer.

En otro aspecto, la presente exposición se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención del cáncer, en el que dicho método comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una sustancia activa citostática y/o citotóxica y/o en combinación con radioterapia y/o inmunoterapia y/o terapia dirigida.

Los compuestos de la exposición pueden utilizarse solos o en combinación con una o varias otras sustancias farmacológicamente activas, tales como compuestos del estado de la técnica o de tratamiento estándar, tales como, p. ej., inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o moduladores inmunitarios/inhibidores de puntos de control, y similares.

Entre las sustancias farmacológicamente activas que pueden administrarse en combinación con los compuestos según la exposición se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (p. ej., tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona,

medroxiprogesterona u octreótido), inhibidores de aromatasa (p. ej., anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (p. ej., acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de factores de crecimiento y/o de sus receptores correspondientes (factores de crecimiento como, p. ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor de crecimiento epidérmico humano (HER, p. ej., HER2, HER3, HER4) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y/o sus receptores correspondientes), los inhibidores son, p. ej., anticuerpos de factores de crecimiento (anti-) y anticuerpos de receptores de factores de crecimiento (anti-), e inhibidores de quinasa de tirosina, tales como p. ej. cetuximab, gefitinib, afatinib, nintedanib, imatinib, lapatinib, bosutinib, bevacizumab, pertuzumab y trastuzumab); antimetabolitos (p. ej., antifolatos, tales como metotrexato, raltitrexed; análogos de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-fluoro-U), análogos de ribonucleósidos y desoxirribonucleósidos, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y adenosina, tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina (ara C) y fludarabina); antibióticos antitumorales (p. ej., antraciclina, tales como doxorubicina, Doxil (doxorubicina liposómica pegilada), myocet (doxorubicina liposómica no pegilada), daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina y estreptozotocina); derivados de platino (p. ej., cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); agentes de alquilación (p. ej., estramustina, mecloretamina, melphalan, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas, tales como p. ej. carmustina y lomustina y tiotepa); agentes antimitóticos (p. ej., alcaloides de la vinca, tales como p. ej. vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel); inhibidores de angiogénesis (p. ej., tasquinimod), inhibidores de tubulina; inhibidores de la síntesis de ADN, inhibidores de PARP, inhibidores de topoisomerasa (p. ej., epipodofilotoxinas, tales como p. ej. etopósido y Etopophos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y mitoxantrona), inhibidores de serina/treonina quinasa (p. ej., inhibidores de PDK 1, inhibidores de Raf, inhibidores de A-Raf, inhibidores de B-Raf, inhibidores de C-Raf, inhibidores de mTOR, inhibidores de mTORC1/2, inhibidores de PI3K, inhibidores de PI3K α , inhibidores duales de mTOR/PI3K, inhibidores de STK 33, inhibidores de AKT, inhibidores de PLK 1, inhibidores de las CDK e inhibidores de quinasa Aurora), inhibidores de quinasa de tirosina (p. ej., inhibidores de PTK2/FAK), inhibidores de interacción proteína-proteína (p. ej., activador de IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de KRAS (p. ej., inhibidores de KRAS G12C), inhibidores de vías de señalización (p. ej., inhibidores de SOS1), inhibidores de FLT3, inhibidores de BRD4, inhibidores de IGF-1R, agonistas de TRAILR2, inhibidores de Bcl-xL, inhibidores de Bcl-2, inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL, inhibidores de receptores de ErbB, inhibidores de BCR-ABL, inhibidores de ABL, inhibidores de Src, análogos de rapamicina (p. ej., everolimus, temsirolimus, ridaforolimus y sirolimus), inhibidores de síntesis de andrógenos, inhibidores de receptores de andrógenos, inhibidores de DNMT, inhibidores de HDAC, inhibidores de ANG1/2, inhibidores de CYP17, radiofármacos, inhibidores de proteasoma, agentes inmunoterapéuticos, tales como inhibidores de puntos de control inmunitario (p. ej., moléculas/inmunoglobulinas que se unen a CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3 y TIM3, tales como p. ej. ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab), potenciadores de ADCC (citotoxicidad celular mediada por anticuerpos) (p. ej., anticuerpos anti-CD33, anticuerpos anti-CD37 y anticuerpos anti-CD20), activadores de células T (p. ej., activadores de células T bispecíficos (BiTEs®), tales como p. ej. CD3 \times BCMA, CD3 \times CD33, CD3 \times CD19), PSMA \times CD3), vacunas tumorales y diversos agentes quimioterapéuticos, tales como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastim, interferón, interferón alfa, leucovorina, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

En otro aspecto, la exposición se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la exposición se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y por lo menos otra sustancia activa citostática y/o citotóxica.

Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de la exposición resultarán evidentes para el experto habitual en la materia y entre ellas se incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, trociscos, soluciones, particularmente soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión (inyectables), elixires, jarabes, sobres, emulsiones, inhalantes o polvos dispersables.

Se pueden obtener tabletas adecuadas, por ejemplo, mediante la mezcla de uno o más compuestos de fórmula (I) o (I') con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, portadores, desintegrantes, adyuvantes, surfactantes, aglutinantes y/o lubricantes.

El intervalo de dosificación de los compuestos de fórmula (I) o (I') aplicable por día habitualmente es de entre 1 mg y 2.000 mg, preferentemente de entre 10 y 1.000 mg.

La dosis para uso intravenoso es de entre 1 mg y 1.000 mg con diferentes tasas de infusión, preferentemente de entre 5 mg y 500 mg con diferentes tasas de infusión.

Sin embargo, a veces puede resultar necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la edad, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la respuesta individual al fármaco, la naturaleza de su formulación y el tiempo o intervalo durante el que se administra el fármaco (tratamiento continuo o

intermitente con una o varias dosis al día). De esta manera, en algunos casos puede resultar suficiente la utilización de menos de la dosis mínima indicada anteriormente, mientras que en otros casos puede ser necesario exceder el límite superior. Al administrar grandes cantidades, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis más pequeñas extendidas a lo largo del día.

Definiciones generales

Los términos no específicamente definidos en la presente memoria deben recibir los significados que les daría el experto en la materia a la luz de la exposición y el contexto. Tal como se utiliza en la especificación, sin embargo, a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos presentan el significado indicado y se siguen las siguientes convenciones.

En los grupos, radicales o fracciones definidos a continuación, el número de átomos de carbono con frecuencia se especifica precediendo al grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo o radical alquilo que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono.

En grupos como OH, NH₂, S(O), S(O)₂, CN (ciano), COOH, CF₃, CH₃, CCH, OCH₃ o similares, el experto en la materia puede ver el punto o puntos de unión de radical a la molécula a partir de las valencias libres del propio grupo.

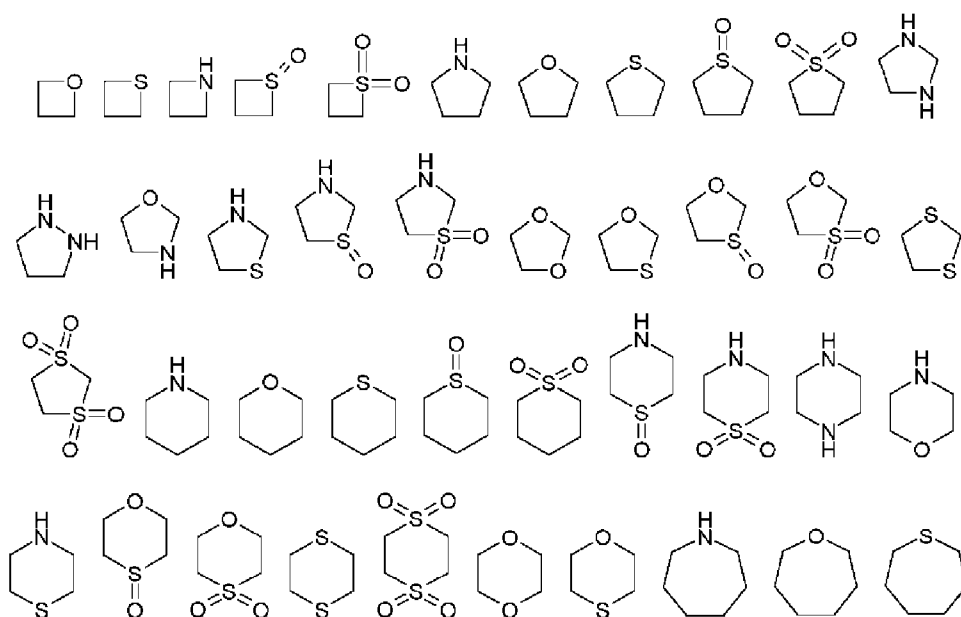
En el caso de que un compuesto de la presente exposición esté representado en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula. Se puede utilizar un asterisco en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central según se define.

La numeración de los átomos de un sustituyente comienza con el átomo que es más próximo a la parte central o al grupo al que está unido el sustituyente.

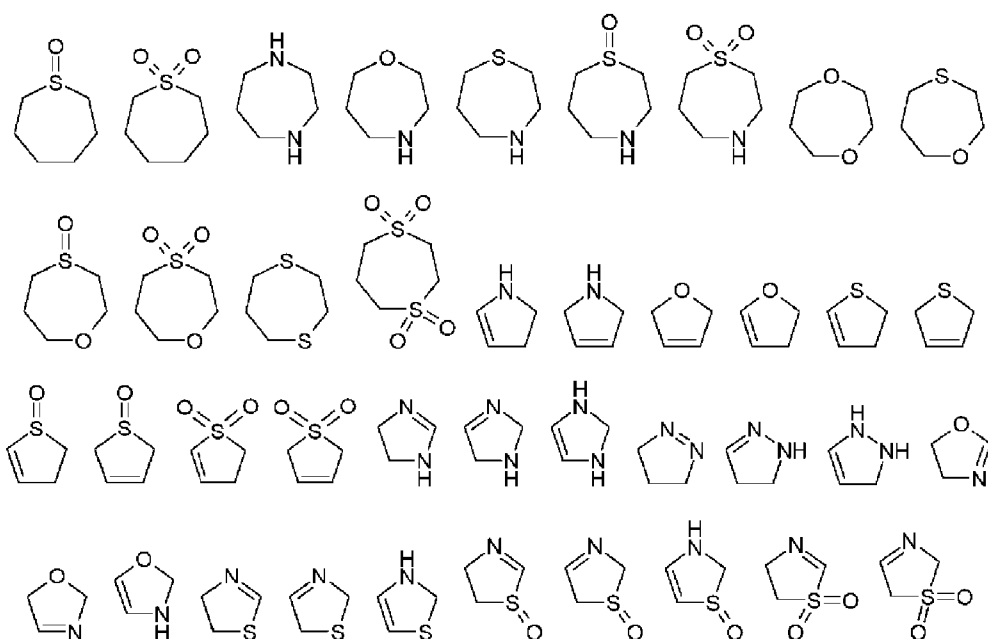
El término "halógeno" denota átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo. Preferentemente, "halógeno" se refiere a flúor y/o cloro.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un sistema de anillo mono- o policíclico, saturado o insaturado, que opcionalmente incluye un sistema de anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)_r, donde r=0, 1 o 2, consistiendo en 3 a 14 átomos de anillo, en donde ninguno de los heteroátomos forma parte del anillo aromático. El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a todas las posibles formas isoméricas.

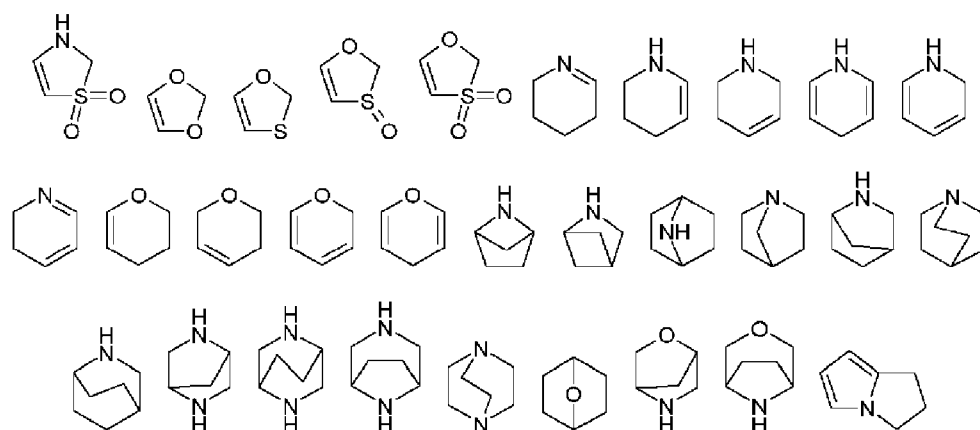
De esta manera, el término "heterociclilo" o "heterociclo" incluye las siguientes estructuras de ejemplo, que no se representan como radicales, ya que cada forma está opcionalmente unida a través de un enlace covalente a cualquier átomo, siempre que se mantengan las valencias apropiadas:



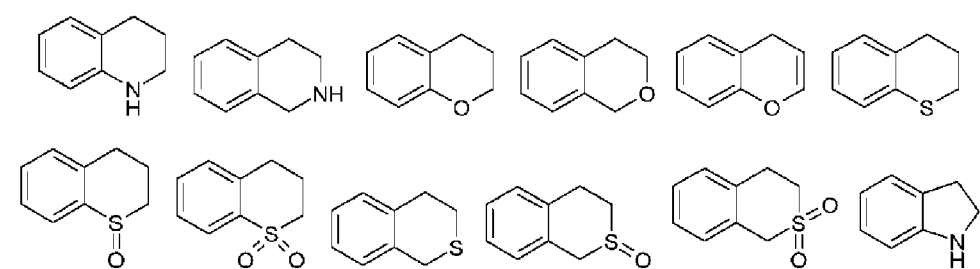
5



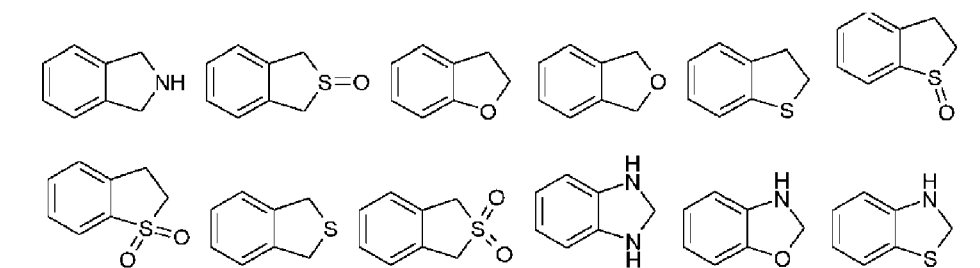
10

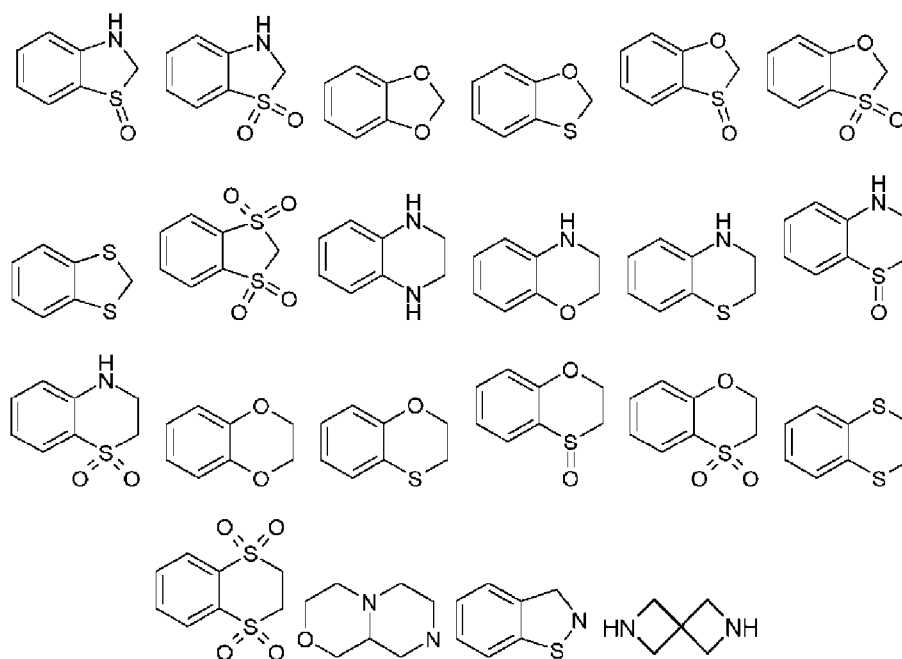


15



20





Muchos de los términos proporcionados anteriormente pueden usarse repetidamente en la definición de una fórmula o grupo y en cada caso presentan uno de los significados proporcionados anteriormente, de manera independiente entre sí.

El término "sustituido" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a que uno o más hidrógenos en el átomo designado son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución resulte en un compuesto estable.

A menos que se indique específicamente, a lo largo de la especificación y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado comprenderá tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en donde existan tales isómeros y enantiómeros, y sus solvatos, tales como por ejemplo hidratos del compuesto libre.

En general, los estereoisómeros sustancialmente puros pueden obtenerse de acuerdo con principios sintéticos conocidos por el experto en la materia, p. ej., mediante la separación de mezclas correspondientes, mediante la utilización de materiales de partida estereoquímicamente puros y/o mediante síntesis estereoselectiva. Es conocido de la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis, p. ej., partiendo de materiales de partida ópticamente activos y/o mediante la utilización de reactivos quirales.

Los compuestos enantioméricamente puros de la presente exposición o compuestos intermedios pueden prepararse mediante síntesis asimétrica, por ejemplo, mediante la preparación y posterior separación de compuestos o compuestos intermedios diastereoméricos apropiados que pueden separarse mediante métodos conocidos (p. ej., mediante separación cromatográfica o cristalización) y/o mediante la utilización de reactivos quirales, catalizadores quirales o auxiliares quirales.

Además, es conocido por el experto en la materia cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las correspondientes mezclas racémicas, tal como mediante separación cromatográfica de las correspondientes mezclas racémicas en fases estacionarias quirales, o mediante la resolución de una mezcla racémica utilizando un agente de resolución apropiado, p. ej., mediante la formación de sales diastereoméricas del compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, la posterior resolución de las sales y la liberación del compuesto deseado a partir de la sal, o mediante la derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, la consiguiente separación de diastereoisómeros y la eliminación del grupo auxiliar quiral, o mediante la resolución cinética de un racemato (p. ej., mediante resolución enzimática); mediante cristalización enantioselectiva a partir de un conglomerado de cristales enantiomorfos bajo condiciones adecuadas, o mediante cristalización (fraccionada) a partir de un solvente adecuado en presencia de un auxiliar quiral ópticamente activo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que resultan, dentro del alcance del criterio médico sólido,

adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y que son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos dados a conocer en los que el compuesto parental se ha modificado mediante la formación de sales ácidas o básicas de los mismos. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares.

Por ejemplo, entre dichas sales se incluyen sales de ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido genticónico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente exposición pueden sintetizarse a partir del compuesto parental, que contiene una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse mediante la reacción de la forma ácida o básica libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Las sales de otros ácidos diferentes a los mencionados anteriormente que, por ejemplo, resultan útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente exposición (p. ej., sales trifluoroacetato), también se dan a conocer en la presente memoria.

Los grupos o sustituyentes se seleccionan frecuentemente de entre un número de grupos/sustituyentes alternativos con una designación de grupo correspondiente (p. ej., R^a , R^b , etc). En el caso de que un grupo de este tipo se utilice repetidamente para definir un compuesto de acuerdo con la exposición en diferentes partes de la molécula, se señala que los diversos usos deben considerarse totalmente independientes unos de otros.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" utilizado en la presente memoria se refiere a una cantidad de sustancia que es capaz de aliviar los síntomas de una enfermedad o de prevenir o aliviar estos síntomas, o que prolonga la supervivencia de un paciente tratado.

El término "profármaco" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a (i) una forma inactiva de un fármaco que ejerce sus efectos después de procesos metabólicos dentro del cuerpo que la convierten en una forma utilizable o activa, o (ii) una sustancia que da lugar a un metabolito farmacológicamente activo, aunque no sea activa en sí misma (es decir, sea un precursor inactivo).

El término "profármaco" se refiere a un derivado, transportador o precursor covalentemente unido del compuesto parental o sustancia farmacológica activa que experimenta por lo menos alguna transformación biológica antes de mostrar su efecto o efectos farmacológicos. Tales profármacos presentan grupos que presentan grupos metabólicamente escindibles o, alternativamente, convertibles, y que se transforman rápidamente *in vivo* para generar el compuesto parental, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre o mediante activación a través de oxidación, tal como en el caso de los grupos tioéter. Entre los profármacos más comunes se incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos parentales. El profármaco se formula con los objetivos de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el cumplimiento por parte del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de órgano, mejorar la formulación (p. ej., aumentar la hidrosolubilidad) y/o disminuir los efectos secundarios (p. ej., la toxicidad). En general, los profármacos en sí mismos presentan una actividad biológica débil o nula y son estables bajo condiciones ordinarias. Los profármacos se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos parentales utilizando métodos conocidos de la técnica, tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, especialmente el capítulo: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente las páginas 309 a 396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5a ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente el vol. 1 y las páginas 172 a 178 y 949 a 982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un profármaco de un compuesto de la exposición que, dentro del alcance del criterio médico sólido, resulta adecuado para su utilización en contacto con los tejidos de los seres humanos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, indebidas de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible.

La expresión "compuesto selectivo sobre EGFR de tipo salvaje" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto que muestra una mayor eficacia sobre HER2 que sobre EGFR, donde la eficacia del compuesto

puede determinarse en un ensayo biológico, tal como un ensayo de proliferación BA/F3, o un ensayo de proliferación de líneas celulares tumorales tal como se describe a continuación.

Las expresiones "de preservación de EGFR tipo salvaje" y "actividad que preserva EGFR tipo salvaje" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a la baja eficacia de un compuesto sobre EGFR de tipo salvaje, por ejemplo, en el intervalo de eficacia de los Ejemplos I-01 a I-19, que se puede determinar en un ensayo biológico, tal como un ensayo de proliferación BA/F3, o un ensayo de proliferación de líneas celulares tumorales como se describe posteriormente.

La expresión "cáncer con amplificación de HER2" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un cáncer en el que las células cancerosas presentan más de 2 copias del gen ERBB2.

La expresión "cáncer con sobreexpresión de HER2" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un cáncer en el que las células del cáncer expresan HER2 a niveles detectables mediante inmunohistoquímica y/o métodos que analizan el ARN mensajero de ERBB2.

La expresión "HER2 mutante" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la proteína HER2 mutante y a la variante de ADN mutante concordante, mientras que "HER2 mutante del exón 20" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la proteína HER2 mutante de exón 20 y a la variante de ADN mutante concordante.

La expresión "cáncer con HER2 mutante" o "cáncer con mutaciones de HER2" se refiere a un cáncer en el que las células cancerosas o tumorales albergan una o más mutaciones de HER2, incluyendo, aunque sin limitación, las mutaciones enumeradas en las Tablas 1 y 2.

La expresión "cáncer con HER2 con mutación en el exón 20" o "cáncer de HER2 mutante de exón 20" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un cáncer donde las células cancerosas o tumorales albergan por lo menos una mutación en el exón 20 de HER2, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, las mutaciones enumeradas en la Tabla 1.

El exón 20 de ERBB2 (HER2) codifica para una parte del dominio de quinasa y comprende los aminoácidos 769 a 835. Cada mutación, inserción, duplicación o eliminación dentro de dicha región se define como una mutación del exón 20, incluidas las mutaciones enumeradas en la Tabla 1. Además, las mutaciones oncogénicas de HER2 existen fuera del exón 20, incluidas las mutaciones enumeradas en la Tabla 2.

Tabla 1. Mutaciones del exón 20 de ERBB2 (HER2) ("p." se refiere a la proteína HER2)

p.A772_G773insMMAY
p.Y772_A775_dup (YVMA)
p.A775_G776insYVMA
p.Y772insYVMA
p.M774delinsWLV
p.A775_G776insSVMA
p.A775_G776insVVMA
p.A775_G776insYVMS
p.A775_G776insC
p.A776_delinsVC
p.A776_delinsLC
p.A776_delinsVV
p.A776_delinsAVGC
p.A776_delinsIC
p.A776_V777delinsCVC
p.V777_insE
p.G778_P780dup (GSP)

Tabla 2. Mutaciones alternativas de HER2 ("p." se refiere a la proteína HER2)

p.S310F
p.R678Q
p.L755S
p.S310Y
p.V842I
p.D769Y
p.D769H
p.R103Q

(continuación)

p.G1056S
p.I767M
p.L869R
p.L869R
p.T733I
p.T862A
p.V697L
p.R929W
p.D277H
p.D277Y
p.G660D

Lista de abreviaturas

APCI	ionización química a presión atmosférica
aq	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ES	electropulverización
ESI	ionización por electropulverización
FBS	Suero fetal bovino
h	hora u horas
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC	cromatografía líquida
min	minutos
MS	espectrometría de masas
MSD	detector selectivo de masas
RP	fase inversa
sat.	saturado
<i>tert</i>	terciario
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
$t_{Ret.}$	tiempo de retención
UPLC	cromatografía líquida de ultrarrendimiento
UV	ultravioleta

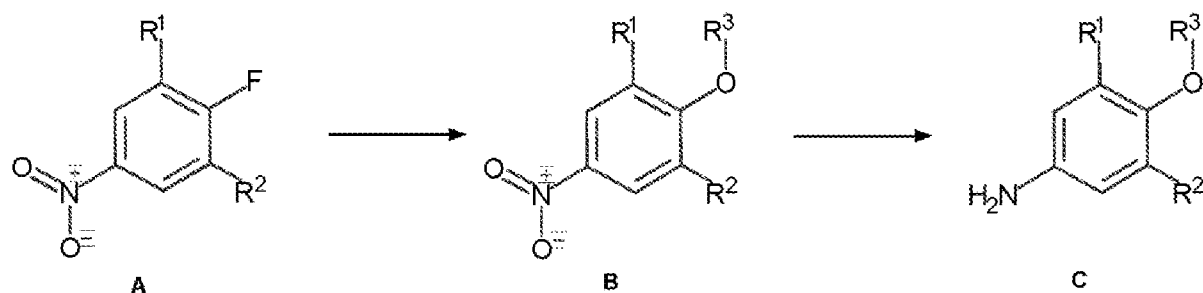
Las características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de los siguientes ejemplos detallados, que ilustran los principios de la invención a modo de ejemplo sin restringir su alcance tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

*Preparación de los compuestos según la exposición**Parte general*

Los compuestos según la presente exposición y sus intermedios pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis que son conocidos por el experto en la materia y que se describen en la literatura de síntesis orgánica. Preferentemente, los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación explicados en mayor detalle posteriormente en la presente memoria, en particular tal como se describe en la sección experimental. En algunos casos, el orden en que se llevan a cabo las etapas de reacción puede variar. También se pueden utilizar variantes de los métodos de reacción conocidos por el experto en la materia, pero que no se describen en detalle en la presente memoria.

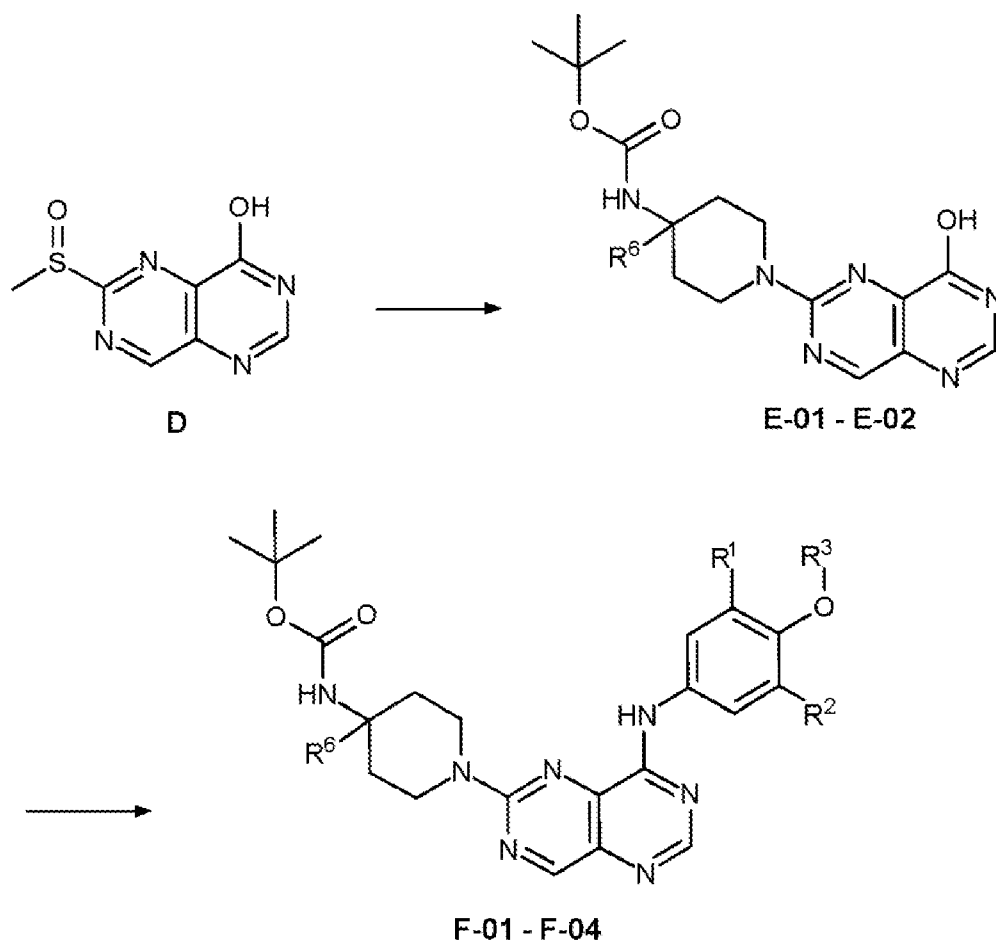
Los procedimientos generales para preparar los compuestos según la exposición resultarán evidentes para el experto en la materia que estudie los siguientes esquemas. Los materiales de partida pueden prepararse mediante métodos que se describen en la literatura o en la presente memoria, o pueden prepararse de manera análoga o similar. Cualquier grupo funcional en los materiales de partida o intermedios puede protegerse utilizando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores pueden escindirse nuevamente en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción utilizando métodos conocidos por el experto en la materia.

Esquemas generales de reacción y resumen de la ruta de síntesis

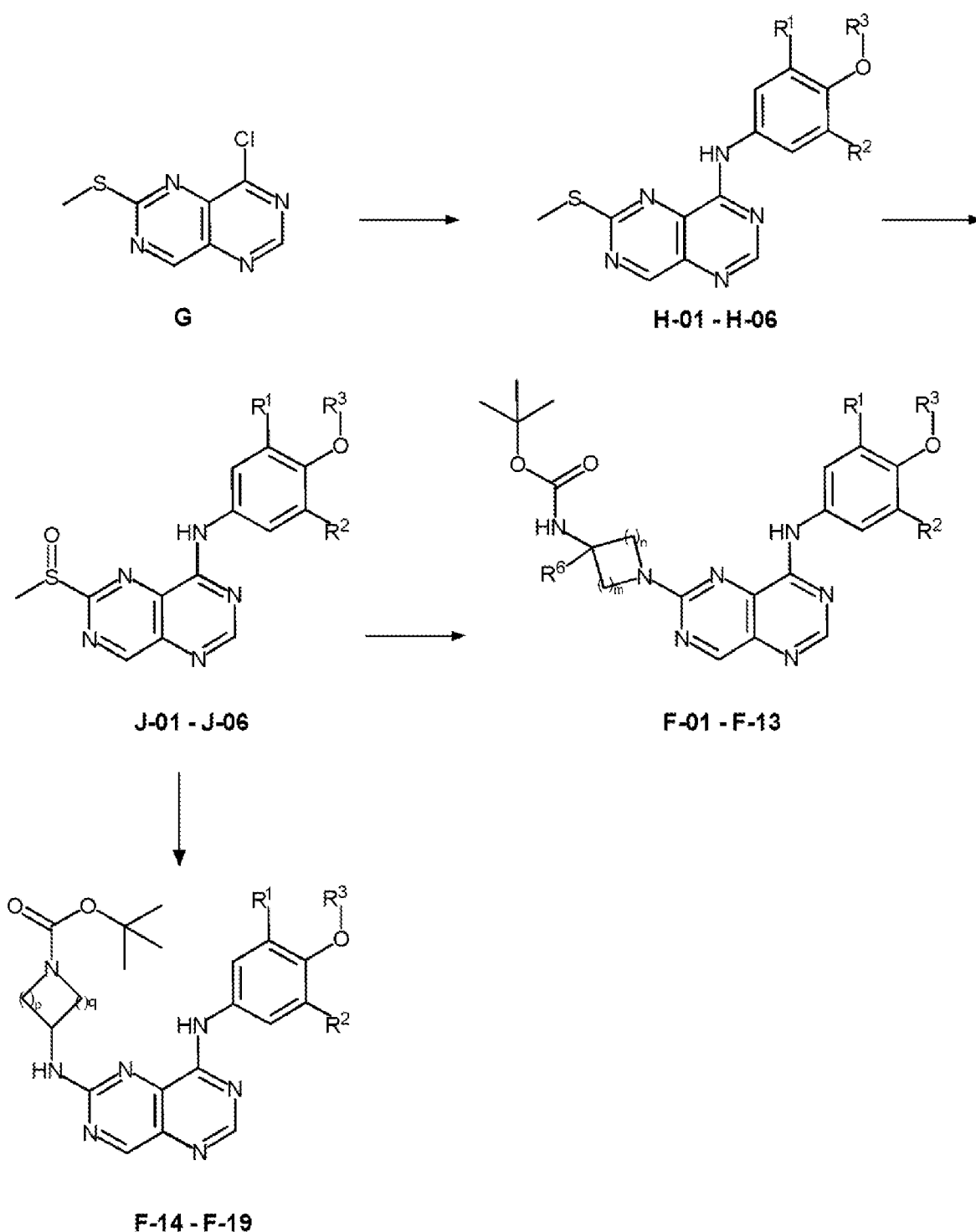


Esquema 1. Síntesis de compuestos C

Los compuestos C según la invención se pueden sintetizar a partir de para-fluoronitrobencenos (A) y alcoholes disponibles comercialmente, los cuales se hacen reaccionar en una reacción de sustitución y posterior reducción del grupo nitro para obtener las aminas C correspondientes (ver, p. ej., Ishikawa et al., J. Med. Chem. 2011, 54 (23), 8030-8050; McDaniel et al., J. Med. Chem. 2017, 60 (20), 8369-8384).

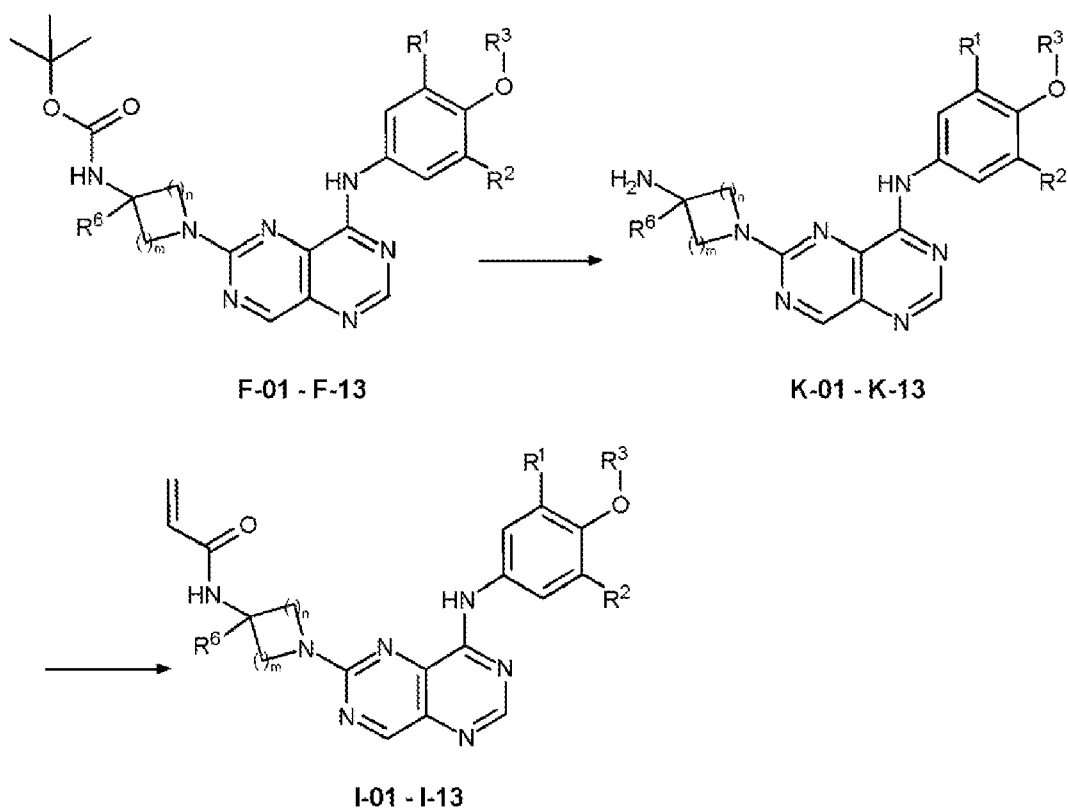


Esquema 2. Ruta general 1 para la síntesis de los compuestos F-01 a F-04

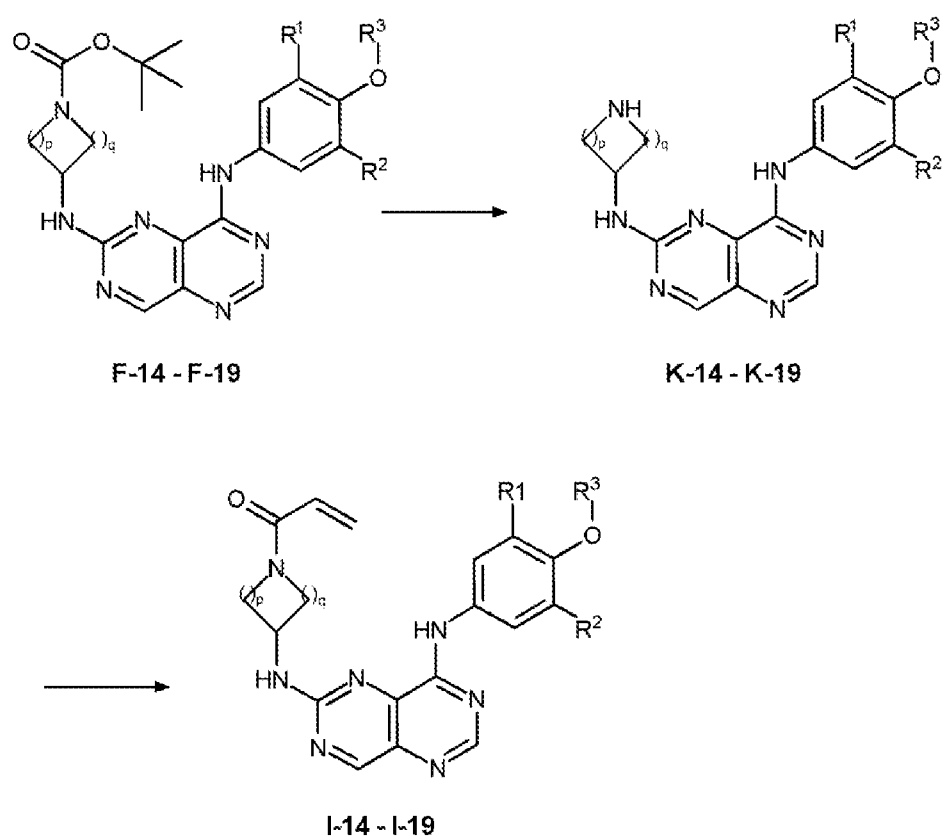


Esquema 3. Ruta general 2 para la síntesis de los compuestos F-01 a F-19

Los compuestos F según la invención pueden sintetizarse de acuerdo con la ruta general 1 a partir del compuesto D (ver, p. ej., Wang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26 (11), 2589-2593, Wan et al., Org. Lett. 2006, 8, 11, 2425-2428). Alternativamente, los compuestos F según la invención pueden sintetizarse de acuerdo con la ruta general 2 a partir del compuesto G, que se sustituye con la anilina relevante (ver, p. ej., Wang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26 (11), 2589-2593, Wan et al., Org. Lett. 2006, 8, 11, 2425-2428). El alquilsulfuro H se oxida a sulfóxido J o sulfona y se sustituye con las aminas sustituidas o no sustituidas (ver, p. ej., Del Bello et al., Bioorg. Med. Chem. 2015, 23 (17), 5725-5733).



Esquema 4a. Síntesis de los compuestos I-01 a I-13



Esquema 4b. Síntesis de los compuestos I-14 a I-19

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden sintetizarse a partir de compuestos F mediante desprotección de la amina protegida con Boc sustituida o no sustituida y la posterior reacción con cloruro de acrilóilo o anhídrido de acrilóilo (ver, p. ej., Zhang et al., Eur. J. Med. Chem. 2019, 178, 417-432).

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo en aparatos comercialmente disponibles utilizando métodos que son habitualmente utilizados en laboratorios químicos. Los materiales de partida que son sensibles al aire y/o a la humedad se almacenan bajo gas protector y las reacciones y manipulaciones correspondientes se llevan a cabo bajo gas protector (nitrógeno o argón).

Los compuestos según la invención se nombran de acuerdo con las reglas de CAS utilizando el software AutoNom (Beilstein) o MarvinSketch (ChemAxon, versión del producto 17.24.3). Si un compuesto va a representarse tanto mediante una fórmula estructural como mediante su nomenclatura, en caso de conflicto, la fórmula estructural es la que prevalece.

Los compuestos de ejemplo de fórmula (I), I-01 a I-19, y los compuestos intermedios se preparan mediante los métodos de síntesis descritos a continuación, en los que los sustituyentes de las fórmulas generales presentan los significados proporcionados anteriormente en la presente memoria. Estos métodos pretenden ser ilustrativos de la invención sin restringir su objeto ni el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos. En donde no se describe la preparación de compuestos de partida, pueden obtenerse comercialmente o su síntesis se describe en el estado de la técnica anterior o pueden prepararse de manera análoga a compuestos o métodos del estado de la técnica conocidos descritos en la presente memoria, es decir está comprendido dentro de los conocimientos del experto en química orgánica cómo sintetizar estos compuestos. Las sustancias descritas en la literatura se pueden preparar según los métodos de síntesis publicados.

Cromatografía

La cromatografía de capa delgada (TLC, por sus siglas en inglés) se lleva a cabo en placas de TLC de gel de sílice 60 listas para usar sobre vidrio (con indicador de fluorescencia F-254) fabricadas por Merck.

La cromatografía de alta presión preparativa (RP HPLC, por sus siglas en inglés) de los compuestos de ejemplo se lleva a cabo en sistemas Agilent o Gilson con columnas fabricadas por Waters (nombres: SunFire™ Prep C18, OBD™ 10 µm, 50×150 mm o SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 µm, 30×50 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 10 µm, 50×150 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 µm, 30×150 mm o XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 µm, 30×50 mm) y YMC (nombre: Actus-Triart Prep C18, 5 µm, 30×50 mm).

Se utilizan diferentes gradientes de H₂O/acetonitrilo para eluir los compuestos. Para los sistemas Agilent, se añade un 5 % de modificador ácido (20 ml de HCOOH a 1 l de H₂O/acetonitrilo (1/1)) al agua (condiciones ácidas). Para los sistemas Gilson, se añade HCOOH al 0,1 % al agua.

Para la cromatografía bajo condiciones básicas para sistemas Agilent se utilizan gradientes de H₂O/acetonitrilo, se añade un modificador básico al 5 % al eluyente acuoso (50 g de NH₄HCO₃ + 50 ml de NH₃ (al 25 % en H₂O) + H₂O para 1 litro de eluyente acuoso). Para los sistemas Gilson, el eluyente acuoso consiste en 5 ml de solución de NH₄HCO₃ (158 g en 1 l de H₂O) y 2 ml de NH₃ (al 28 % en H₂O), completado hasta 1 l con H₂O.

Las columnas de HPLC-MS utilizadas eran de Waters (XBridge™ C18, 2,5 µm, 2,1×20 mm o XBridge™ C18, 2,5 µm, 2,1×30 mm o Aquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1×50 mm), YMC (Triart C18, 3,0 µm, 2,0×30 mm) y Phenomenex (Luna C18, 5,0 µm, 2,0×30 mm).

HPLC-espectrometría de masas/espectrometría de UV

Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para caracterizar los compuestos de ejemplo según la invención se producen utilizando un aparato de HPLC-MS (cromatografía líquida de alta resolución con detector de masas). Los compuestos que eluyen en el pico de inyección se les asigna el tiempo de retención t_{Ret} = 0,00.

Método 1

HPLC	Sistema Agilent 1100/1200
MS	Serie 1200 LC/MSD (MM-ES+APCI + 3000 V, cadrapolo, G6130)
Ajustes de señal del detector selectivo de masas (MSD, por sus siglas en inglés)	Escaneo positivo 150 - 750
columna	Waters; componente n.º 186003020; XBridge BEH C18, 3,5 µm, columna de 30×2,1 mm o Waters; componente n.º 186006028; XBridge BEH C18 XP, 2,5 µm, columna de 30×2,1 mm

ES 3 013 860 T3

eluyente	NH ₄ HCO ₃ 5 mM/NH ₃ 18 mM (pH=9,2) B: acetonitrilo (grado HPLC)
señal de detección	UV 254 nm (ancho de banda 8, referencia desactivada)
espectro	intervalo: 190-400 nm; paso: 2 nm
ancho de pico	>0,0031 min (0,063 s) (80 Hz)
inyección	Inyección estándar de 0,5 µl
caudal	1,4 ml/min
temperatura de columna	45 °C
gradiente	0,0-1,0 min 15 % → 95 % de B 1,0-1,3 min 95 % de B Tiempo de parada: 1,3 min

Método 2

HPLC	Sistema Agilent 1100/1200
MS	Serie 1200 LC/MSD (API-ES+APCI +/- 3000 V, cuadrupolo, G6140)
Ajustes de señal de MSD	Escaneo positivo 150 - 750, Escaneo negativo 150 - 750
columna	YMC; componente n.º TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 µm, 12 nm; columna de 30×2,0 mm
eluyente	A: H ₂ O + ácido fórmico al 0,11 % B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 % (grado HPLC)
señal de detección	UV 254 nm (ancho de banda 10, referencia desactivada)
espectro	intervalo: 190-400 nm; paso: 4 nm
ancho de pico	>0,005 min (0,1 s)
inyección	Inyección estándar de 0,5 µl
caudal	1,4 ml/min
temperatura de columna	45 °C
gradiente	0,0-1,0 min 15 % → 100 % de B min 1,0-1,1 min 100 % de B min Tiempo de parada: 1,23 min

Método 3

HPLC	Sistema Agilent 1100/1200
MS	Serie 1200 LC/MSD (MM-ES+APCI +/- 4000 V, cuadrupolo, G6130)
Ajustes de señal de MSD	Escaneo positivo 150 - 800, Escaneo negativo 150 - 800
columna	Waters; componente n.º 186003020; XBridge BEH C18, 3,5 µm, columna de 30×2,1 mm Waters; componente n.º 186006028; XBridge BEH C18 XP, 2,5 µm, columna de 30×2,1 mm
eluyente	NH ₄ HCO ₃ 5 mM/NH ₃ 18 mM (pH=9,2) B: acetonitrilo (grado HPLC)
señal de detección	UV 254 nm (ancho de banda 8, referencia desactivada)
espectro	intervalo: 190-400 nm; paso: 4 nm
ancho de pico	>0,0031 min (0,063 s)
inyección	Inyección estándar de 0,5 µl
caudal	1,4 ml/min
temperatura de columna	45 °C
gradiente	0,0-1,0 min 15 % → 95 % de B 1,0-1,3 min 95 % de B Tiempo de parada: 1,3 min

Método 4

HPLC	Sistema Agilent 1100/1200
MS	Serie 1200 LC/MSD (API-ES+APCI +/- 3000 V, cuadrupolo, G6140)
Ajustes de señal de MSD	Escaneo positivo 150 - 750
columna	YMC; componente n.º TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 µm, 12 nm; columna de 30×2,0 mm
eluyente	A: H ₂ O + ácido fórmico al 0,11 % B: MeCN + ácido fórmico al 0,1 % (grado HPLC)
señal de detección	UV 254 nm (ancho de banda 10, referencia desactivada)

ES 3 013 860 T3

espectro	intervalo: 190-400 nm; paso: 4 nm
ancho de pico	>0,005 min (0,1 s)
inyección	Inyección estándar de 0,5 µl
caudal	1,4 ml/min
temperatura de columna	45 °C
gradiente	0,0-1,0 min 15 % → 100 % de B 1,0-1,1 min 100 % de B Tiempo de parada: 1,23 min

Método 5

HPLC	Sistema Agilent 1260
MS	Serie 1200 LC/MSD (API-ES+APCI +/- 3000 V, cuadrupolo, G6140)
Ajustes de señal de MSD	Escaneo positivo/negativo 120 - 900 m/z
columna	Columna Waters, Xbridge C18, 2,5 µm, columna 2,1x20 mm
eluyente	A: NH ₄ HCO ₃ 20 mM/NH ₃ pH 9 B: acetonitrilo (grado HPLC)
señal de detección	UV 315 nm (ancho de banda 170 nm, referencia desactivada)
espectro	intervalo: 230-400 nm
ancho de pico	<0,01 min
inyección	Inyección estándar de 5 µl
temperatura de columna	60 °C
caudal	1,00 ml/min
gradiente	0,00-1,50 min 10 % → 95 % de B 1,50-2,00 min 95 % de B 2,00-2,10 min 95 % → 10 % de B

Método 6

HPLC	Sistema Agilent 1100/1200
MS	LC/MSD Serie 1200 (MM-ES+APCI +/- 3000 V, cuadrupolo, G6130B)
Ajustes de señal de MSD	Escaneo positivo/negativo 150 - 750
columna	Waters, componente n.º 186003389, XBridge BEH C18, 2,5 µm, columna de 2,1x30 mm
eluyente	A: NH ₄ HCO ₃ 5 mM/NH ₃ 18 mM (pH=9,2) B: acetonitrilo (grado HPLC)
señal de detección	UV 254 nm, 230 nm, 214 nm (ancho de banda 8, referencia desactivada)
espectro	intervalo: 190 - 400 nm; rendija: 4 nm
ancho de pico	>0,0031 min (0,063 s de tiempo de respuesta, 80 Hz)
inyección	Inyección estándar de 0,5 µl
caudal	1,4 ml/min
temperatura de columna	45 °C
gradiente	0,0-1,0 min 15 % → 95 % de B 1,0-1,1 min 95 % de B Tiempo de parada: 1,3 min

Método 7

HPLC	serie Agilent 1100/1200
MS	Agilent LC/MSD SL
columna	Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 µm, 2,1x30 mm XP
eluyente	A: NH ₄ HCO ₃ 5 mM/NH ₃ 19 mM en H ₂ O; B: acetonitrilo (grado HPLC)
señal de detección	MS: modo positivo y negativo
intervalo de masa	100-1.200 m/z
caudal	1,40 ml/min
temperatura de columna	45 °C
gradiente	0,00-1,00 min: 5 % de B → 100 % de B 1,00-1,37 min: 100 % de B 1,37-1,40 min: 100 % de B → 5 % de B

Método 8

HPLC	RRLC de Agilent
MS	Agilent Technologies -6130 cuadrupolo LC/MS

Ajustes de señal de MSD	Escaneo positivo 70 - 1200, Escaneo negativo 70 - 1200
columna	X-Bridge C18, 4,6×75 mm, 3,5 µm
eluyente	A: NH ₄ HCO ₃ 10 mM en H ₂ O, B: acetonitrilo (grado HPLC)
señal de detección	UV 215/254 nm (ancho de banda 4, sin referencia)
espectro	Intervalo: 200-400 nm; paso: 2 nm
ancho de pico	>0,1 min (tiempo de respuesta de 2,0 s, 2,5 Hz)
inyección	Inyección de 4,0 µl con lavado de aguja
caudal	2,0 ml/min
temperatura de columna	35 °C
gradiente	0,0-0,2 min: 10 % de B 0,2-2,5 min: 10 % → 75 % de B 2,5-3,0 min: 75 % → 100 % de B 3,0-4,8 min: 100 % de B 4,8-5,0 min: 100 % → 10 % de B

Método 9

HPLC	Detector Waters Acquity-UPLC-SQ-2
columna	AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1×50 mm
eluyente	A: ácido fórmico al 0,07 % en acetonitrilo, B: ácido fórmico al 0,07 % en agua
caudal	0,6 ml/min
temperatura de columna	35 °C
gradiente	0,0-0,3 min: 97 % de B 0,3-2,2 min: 97 % → 2 % de B 2,2-4,5 min: 2 % de B 4,5-4,51 min: 2 % → 97 % de B

5 Método 10

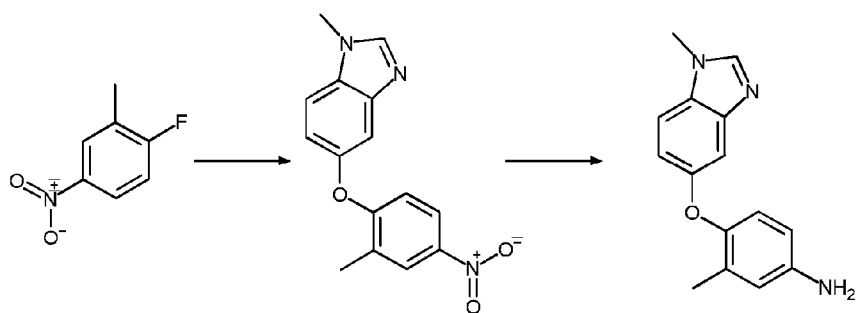
HPLC	Thermo Scientific, Dionex Ultimate-3000
MS	Thermo Scientific LCQ FLEET (trampa de iones)
Ajustes de señal de MSD	modo ESI, escaneo positivo y negativo 100 - 1500
columna	X-Bridge C18 2,5 µm, 4,6×50 mm
eluyente	A: NH ₄ HCO ₃ 10 mM en H ₂ O, B: acetonitrilo (grado HPLC)
señal de detección	Matriz de diodos
espectro	Intervalo: 200-400 nm; Señal de detección: 215 y 254 nm
caudal	1,0 ml/min
temperatura de columna	35 °C
gradiente	0,0-0,80 min: 5 % de B 0,80-4,0 min: 5 % → 75 % de B 4,0-5,0 min: 75 % → 98 % de B 5,0-6,80 min: 98 % de B 6,80-8,0 min: 98 % → 5 % de B

Método 11

HPLC - MS	Waters Acquity-Gestor binario de solventes-UPLC-Detector SQ-2
Ajustes de señal de MSD	Escaneo positivo y negativo 100 - 1.500
columna	AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1×50 mm
eluyente	A: ácido fórmico al 0,07 % en acetonitrilo, B: ácido fórmico al 0,07 % en agua
señal de detección	Matriz de diodos
espectro	Intervalo: 200-400 nm; resolución: 1,2 nm
inyección	Inyección estándar de 0,5 µl
caudal	0,6 ml/min
temperatura de columna	35 °C
gradiente	0,0-0,40 min: 97 % de B 0,40-2,50 min: 97 % → 2 % de B 2,50-3,40 min: 2 % de B 3,40-3,50 min: 2 % → 97 % de B 3,50-4,0 min: 97 % de B

10

Síntesis de compuestos C



Síntesis de B-01

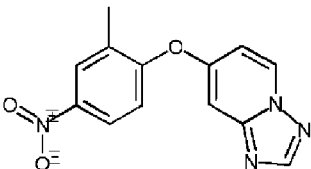
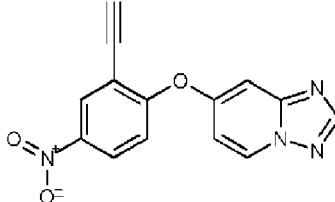
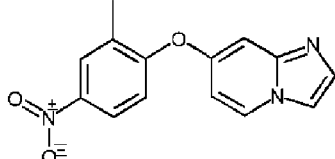
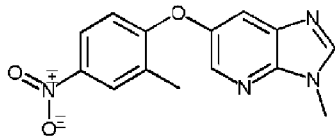
1-Metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol (500 mg, 3,38 mmoles), 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno (681 mg, 4,39 mmoles) y carbonato potásico (1,16 g, 8,44 mmoles) en DMF (5 ml) se sometió a agitación a 80 °C durante 6 h y se concentró la mezcla de reacción. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo).

Los compuestos B-02 a B-09 (Tabla 1) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

Tabla 1

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
B-01		1,25	284	5
B-02		0,41	294	2
B-03		1,09	300	5
B-04		2,66	304	8
B-05		0,50	308	3

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
B-06		0,50	271	3
B-07		2,35	281	9
B-08		1,15	270	5
B-09		1,13	285	5

*Síntesis de C-01 y C-05**Método 1: síntesis de C-01*

B-01 (950 mg, 3,35 mmoles) y 10 % de Pd/C (100 mg) en etanol (10 ml)/THF (10 ml) se sometieron a agitación bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 24 h a una temperatura de 18 °C a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío.

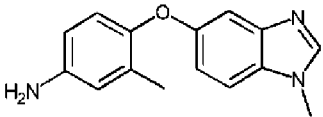
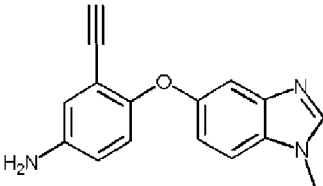
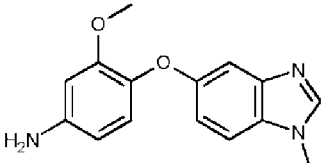
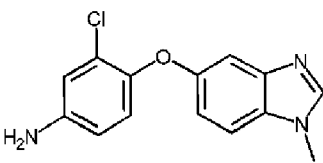
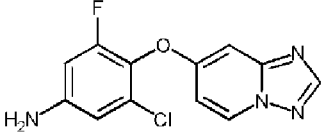
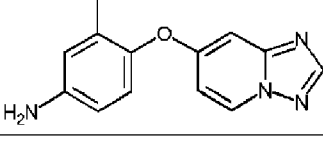
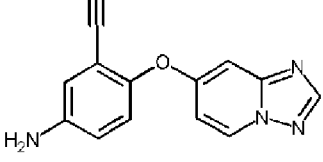
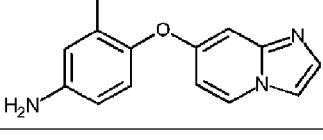
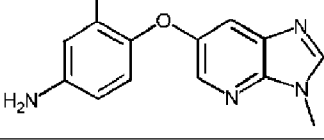
Los compuestos C-03 y C-06 a C-08 (Tabla 2) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

Método 2: síntesis de C-05

Se suspendió B-05 (250 mg, 0,81 mmoles) y hierro (226 mg, 55,8 mmoles) en etanol y solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 3 horas y posteriormente a una temperatura de 18 °C a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en la etapa sintética siguiente sin purificación adicional.

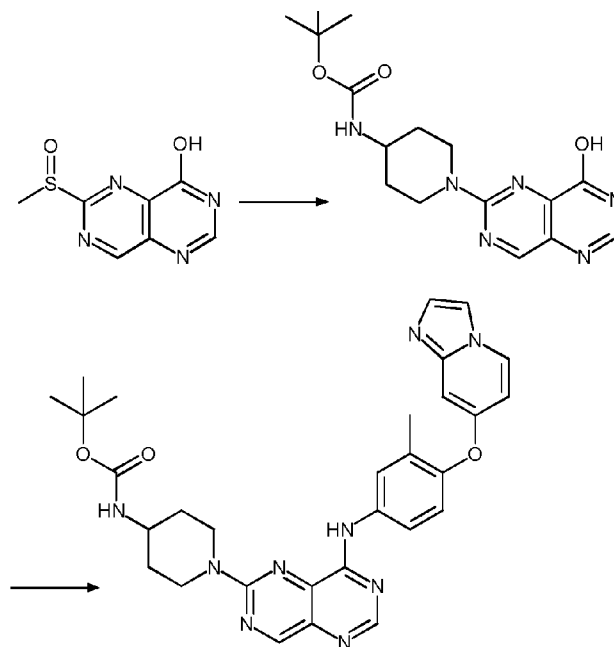
Los compuestos C-02, C-04 y C-09 (Tabla 2) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

Tabla 2

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
C-01		0,98	254	5
C-02		0,37	264	3
C-03		0,84	270	5
C-04		0,43	274	3
C-05		0,43	279	3
C-06		0,86	241	5
C-07		1,90	251	9
C-08		0,93	240	5
C-09		0,85	255	5

Síntesis de compuestos F

Síntesis de compuestos F de acuerdo con la ruta general 1 (Esquema 2)



Síntesis de E-01

Se sometieron a agitación bajo reflujo durante 16 h, 6-metanosulfinil[1,3]diazino[5,4-*d*]pirimidín-4-ol (6-metanosulfinilpirimido[5,4-*d*]pirimidín-4-ol, D, 211 mg, 1,00 mmol, preparado de acuerdo con el documento n.º WO9732880) y *terc*-butil-*N*-(piperidín-4-il)carbamato (246 mg, 1,20 mmoles) en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, gradiente de diclorometano/metanol). El compuesto E-02 (Tabla 3) se sintetizó de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

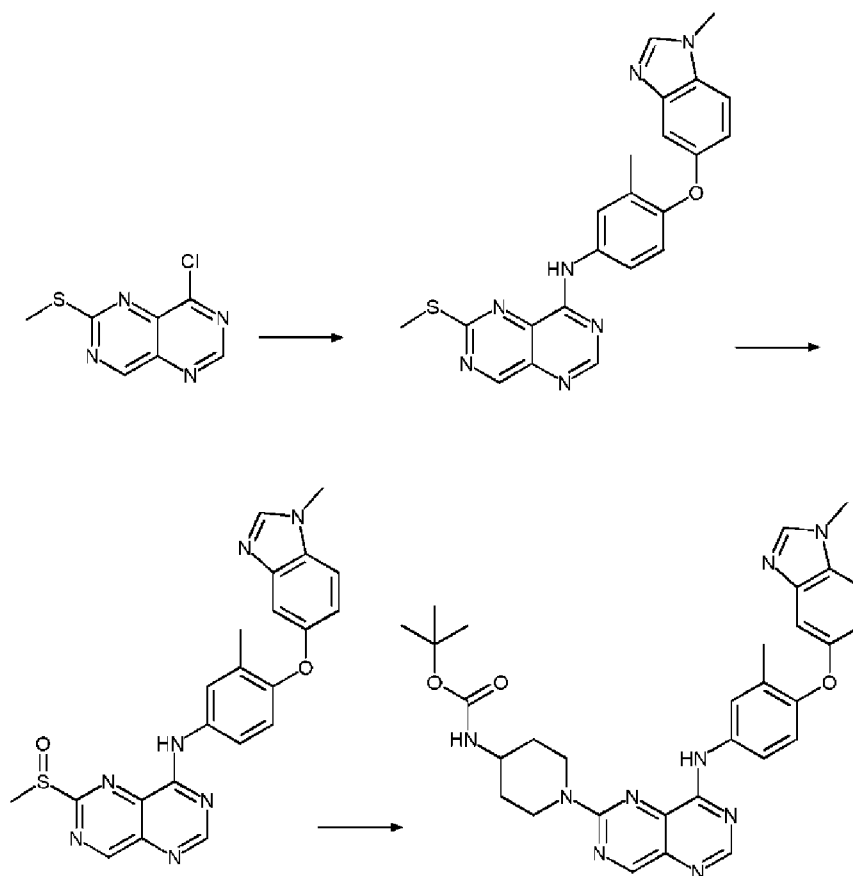
Tabla 3

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
E-01		0,93	347	5
E-02		0,43	361	3

Síntesis de F-03

E-01 (200 mg, 0,55 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidín)fosfonio (441 mg, 0,83 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (126 mg, 0,83 mmoles) en THF seco (4 ml) se sometieron a agitación a una temperatura de 18 °C a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió C-03 (205 mg, 0,66 mmoles) en THF seco (1 ml) y la mezcla se sometió a agitación a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa.

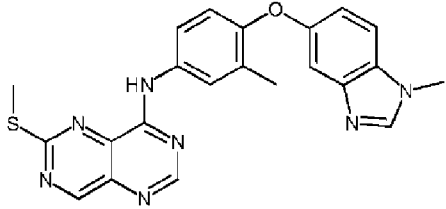
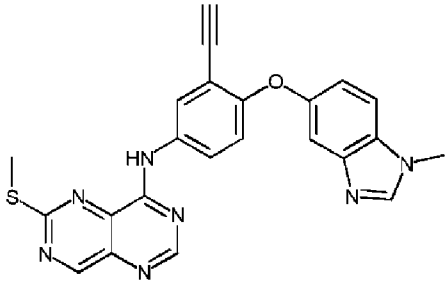
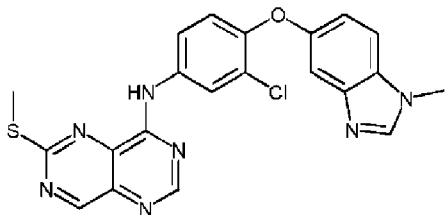
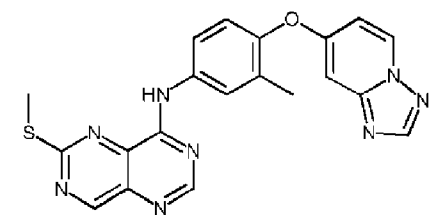
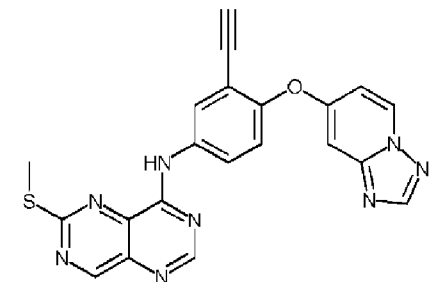
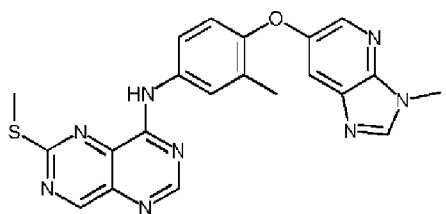
Los compuestos F-04, F-06 y F-12 (Tabla 6) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

Síntesis de compuestos F de acuerdo con la ruta general 2 (Esquema 3)*Síntesis de H-01*

Se sometieron a agitación 8-cloro-2-(metiltio)pirimido[5,4-d]pirimidina (500 mg, 1,97 mmoles) y C-01 (492 mg, 1,97 mmoles) en isopropanol (10 ml) a 50 °C durante 3 h. El precipitado se recogió mediante filtración, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, gradiente de diclorometano/metanol), proporcionando el producto H-01.

Los compuestos H-02 a H-06 (Tabla 4) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente. El producto también puede aislarse mediante la partición de la mezcla de reacción entre un solvente orgánico y una capa acuosa, reduciendo la capa orgánica al vacío y purificando mediante columna el producto en bruto.

Tabla 4

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
H-01		0,45	430	3
H-02		2,47	441	9
H-03		4,39	450	10
H-04		0,59	417	3
H-05		1,82	427	11
H-06		2,33	431	9

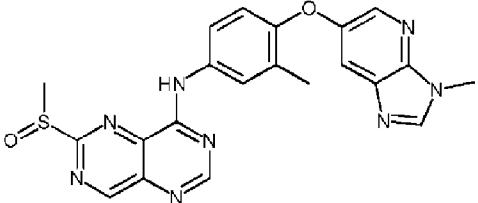
A H-01 (860 mg, 1,80 mmoles) en diclorometano (30 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico (al 77 %, 444 mg, 1,98 mmoles) a 5 °C, y la mezcla de reacción se sometió a agitación a una temperatura de 18 °C a 25 °C durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano varias veces. La capa orgánica agrupada se lavó con agua, se secó (Mg₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto J-01 se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Los compuestos J-02 a J-06 (Tabla 5) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

Tabla 5

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
J-01		0,46	446	3
J-02		1,35	456	11
J-03		2,29	466	8
J-04		0,94	433	5
J-05		4,78	443	9

(continuación)

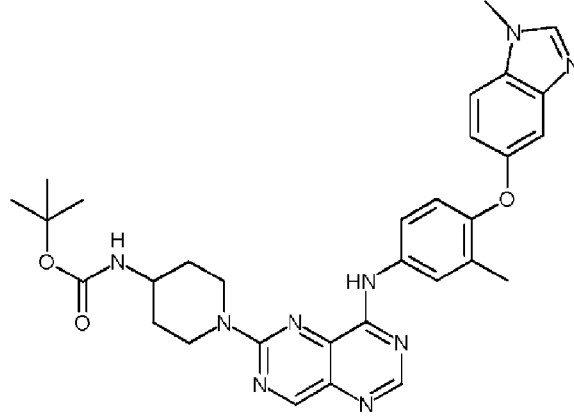
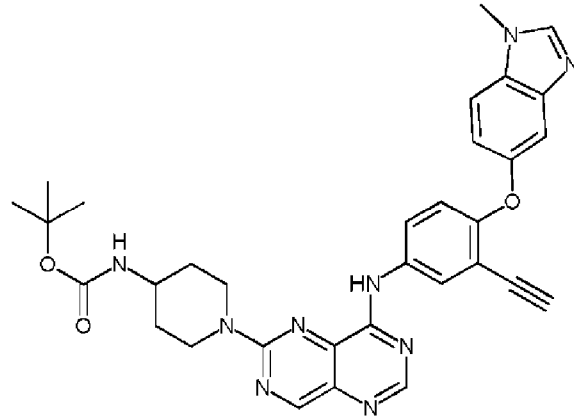
Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
J-06		1,41	447	11

Síntesis de F-01

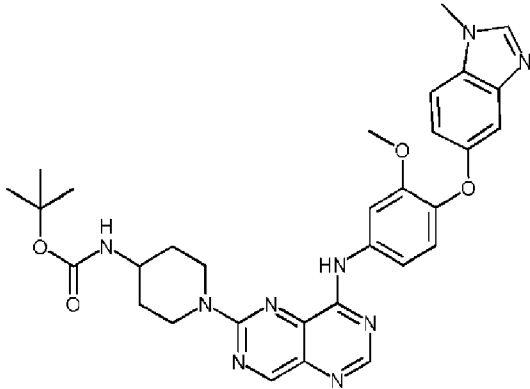
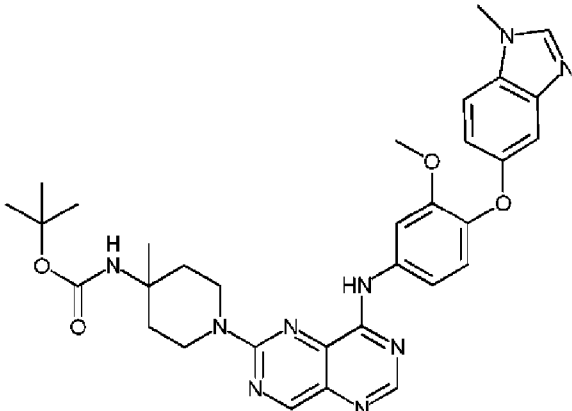
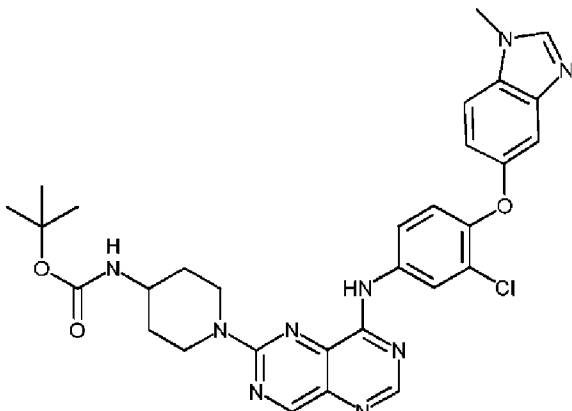
Se sometieron a agitación J-01 (5,42 g, 9,74 mmoles), *tert*-butilo-*N*-(piperidín-4-il)carbamato (2,39 g, 11,7 mmoles) y *N*-etil-diisopropilamina (2,51 g, 19,4 mmoles) en DMF (50 ml) a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se utilizó sin purificación adicional para la etapa siguiente.

Los compuestos F-02, F-05, F-07 a F-11 y F-13 (Tabla 6) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

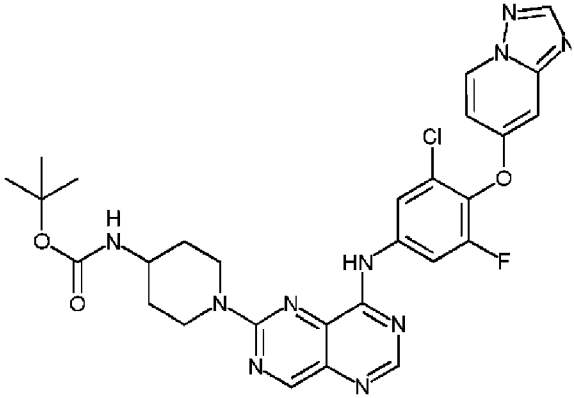
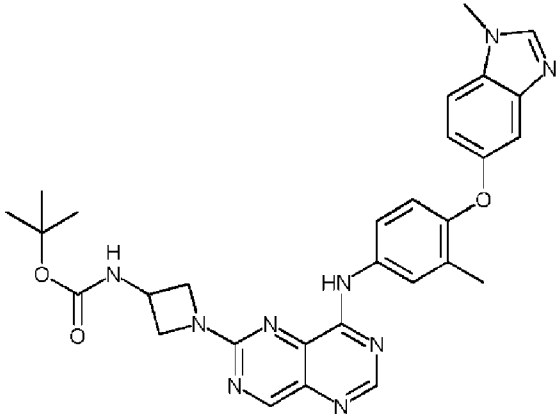
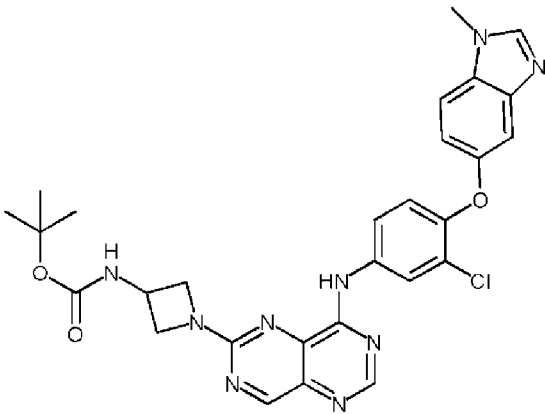
Tabla 6

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
F-01		1,43	582	5
F-02		0,70	592	1

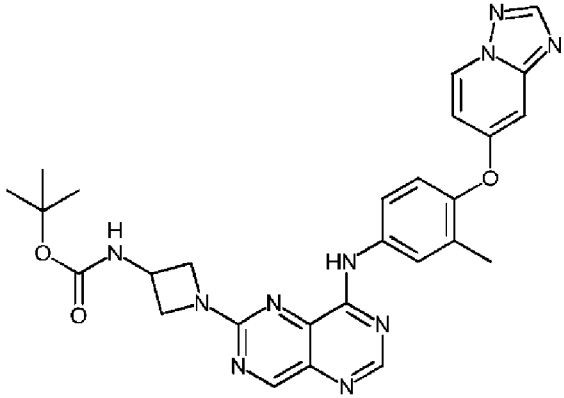
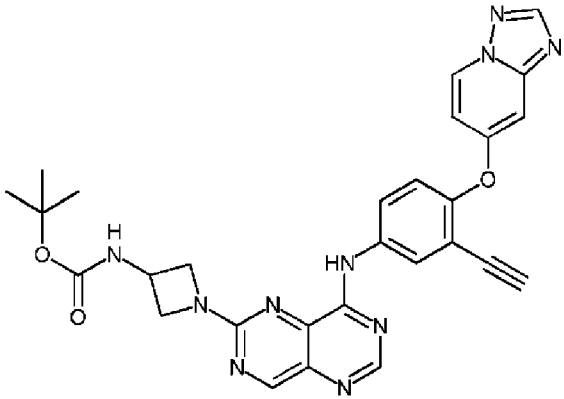
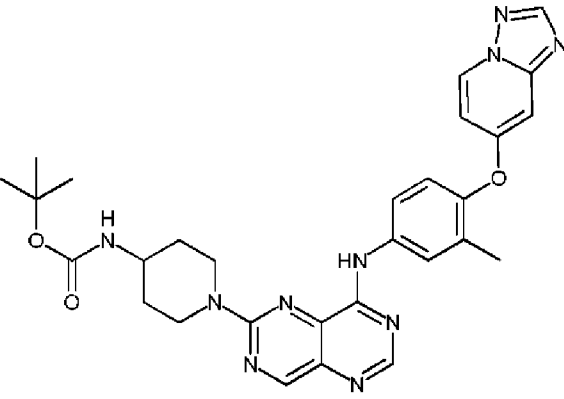
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
F-03		1,29	598	5
F-04		1,43	612	5
F-05		0,78	602	6

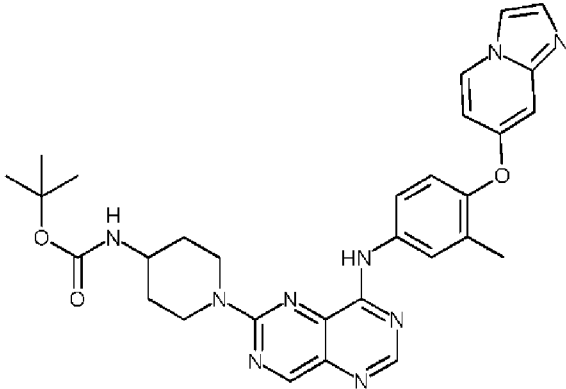
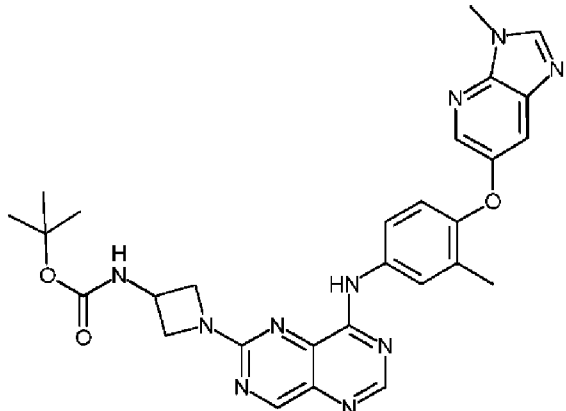
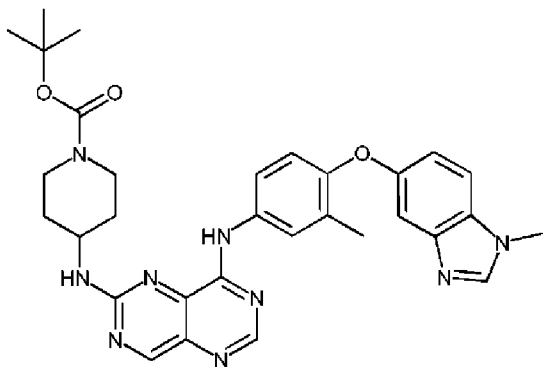
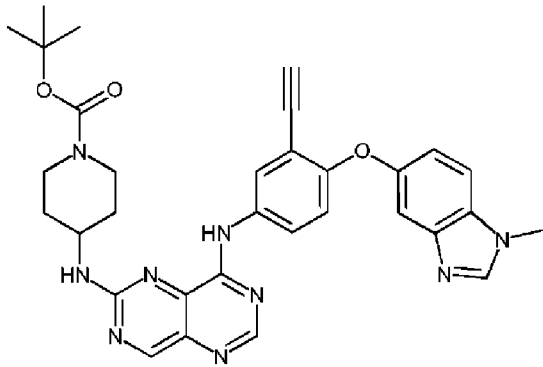
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
F-06		0,75	607	6
F-07		0,65	554	3
F-08		0,73	574	3

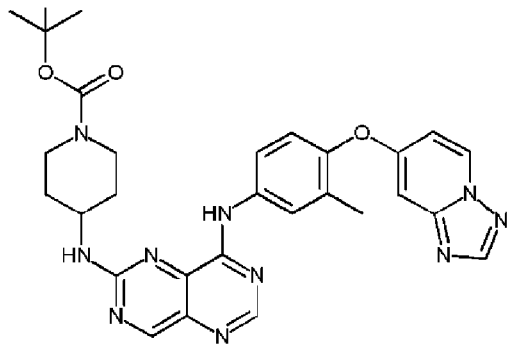
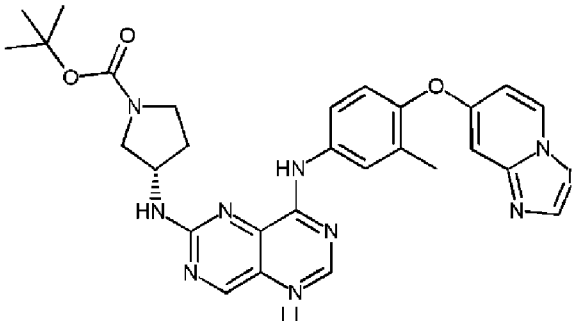
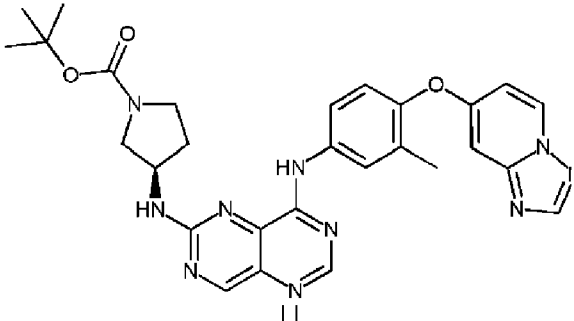
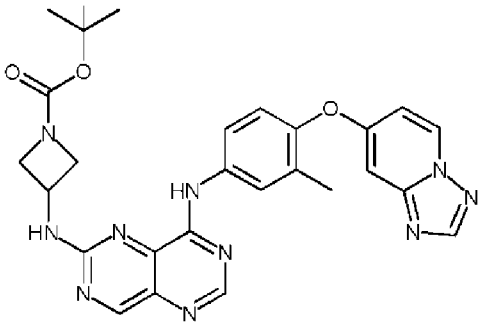
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
F-09		1,27	541	5
F-10		0,65	551	6
F-11		0,69	569	3

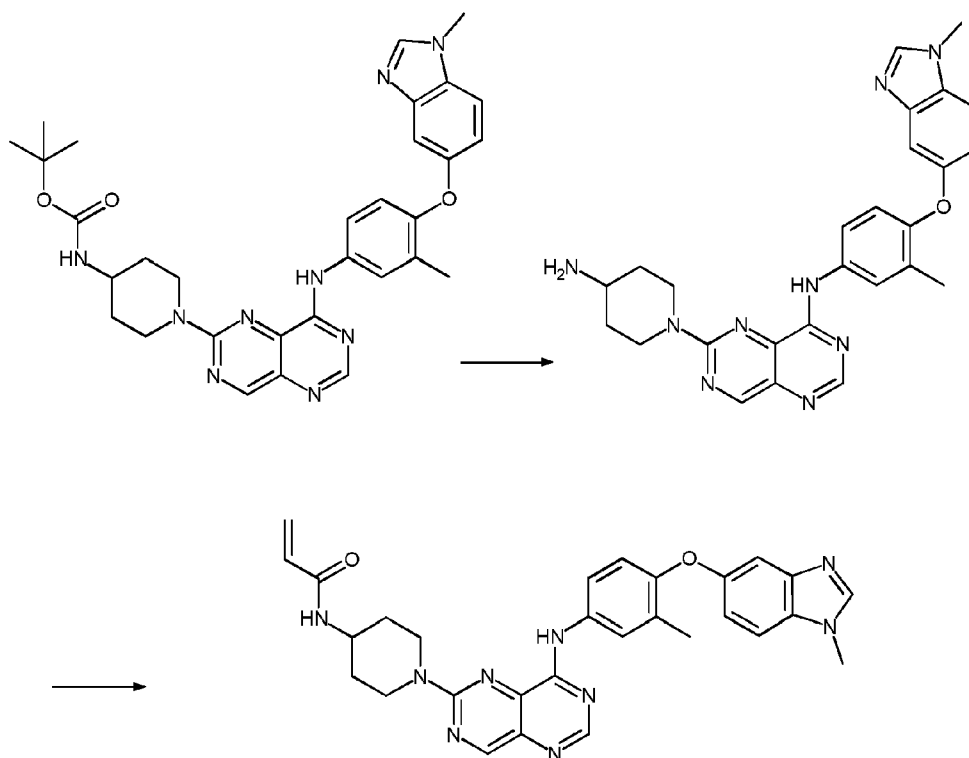
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
F-12		1,39	568	5
F-13		0,89	555	7
F-14		0,75	582	6
F-15		0,60	592	4

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
F-16		0,69	569	1
F-17		0,65	555	1
F-18		0,65	555	1
F-19		0,61	541	6

Síntesis de I-01 a I-19



Síntesis de K-01

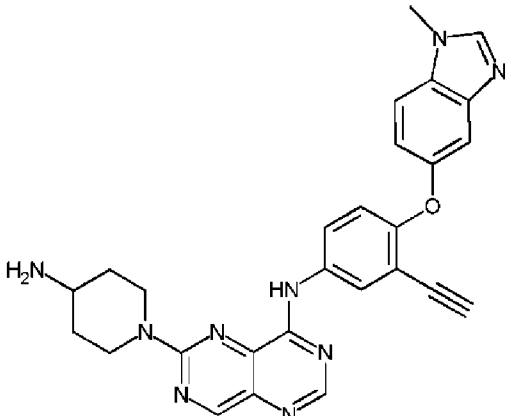
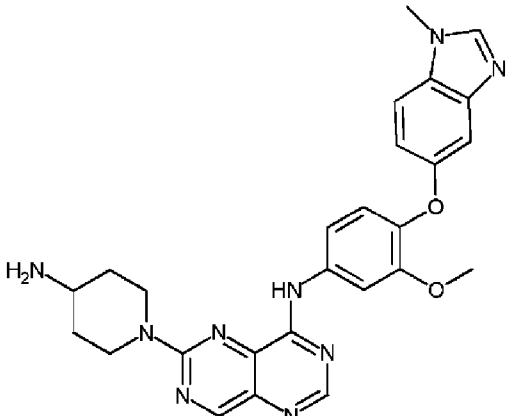
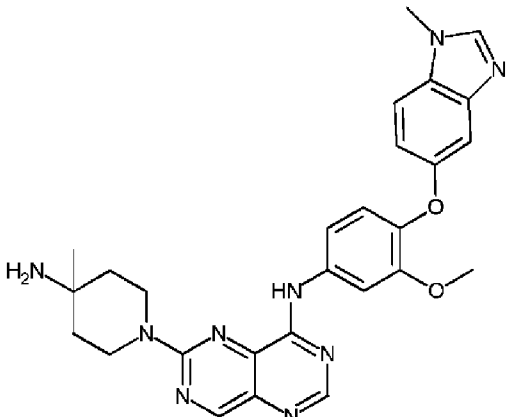
A F-01 (5,66 g, 9,73 mmoles) en diclorometano seco (100 ml) y metanol (30 ml), se añadió HCl (4 N en dioxano, 22 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 45 °C durante 4 horas, y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, gradiente de diclorometano/metanol).

Los compuestos K-02 a K-19 (Tabla 7) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

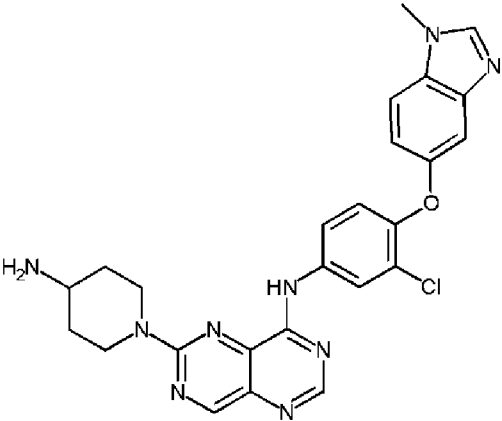
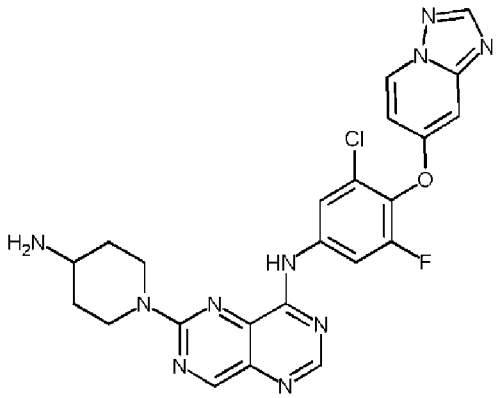
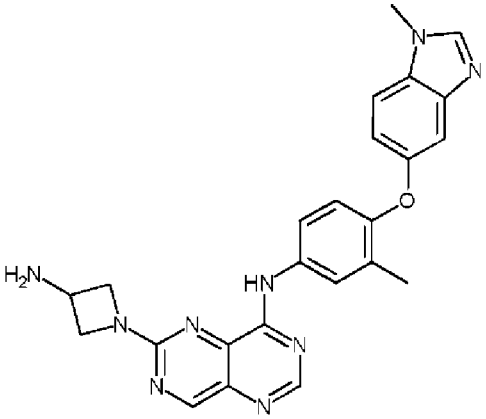
Tabla 7

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
K-01		1,14	482	5

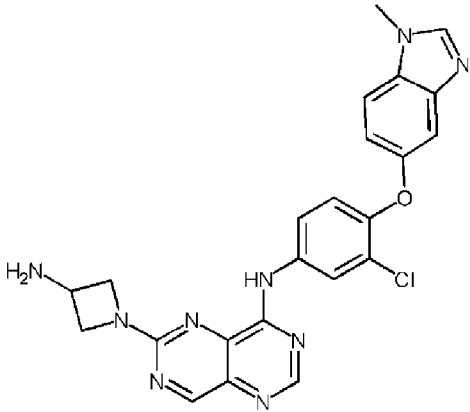
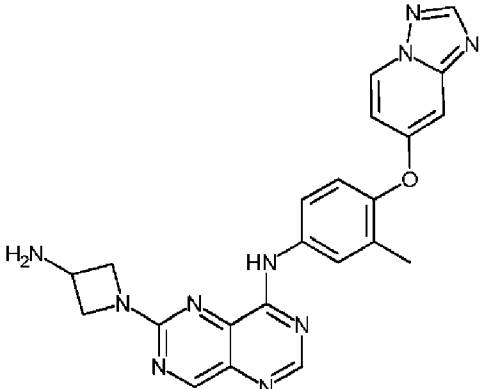
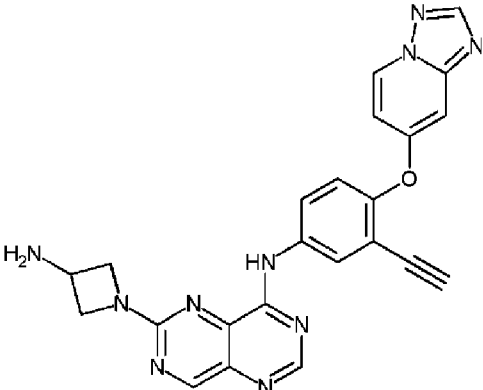
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
K-02		1,08	492	5
K-03		1,01	498	5
K-04		0,49	512	3

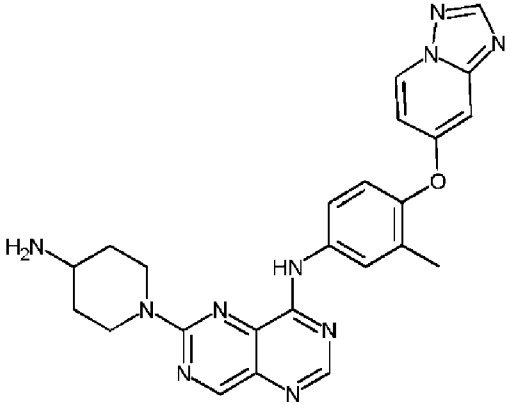
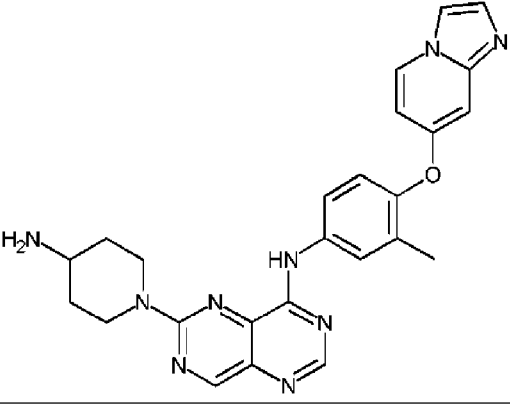
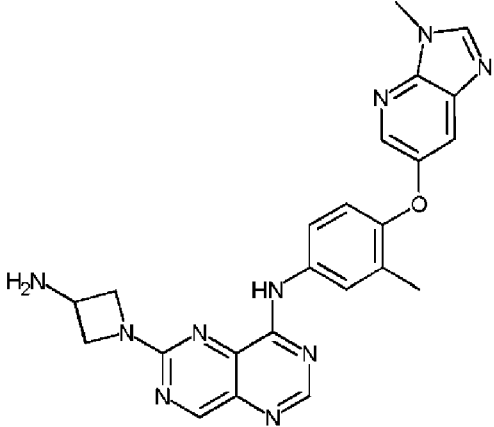
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
K-05		0,56	502	6
K-06		1,14	507	5
K-07		0,45	454	3

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
K-08		0,50	474	3
K-09		0,97	441	5
K-10		0,43	451	6

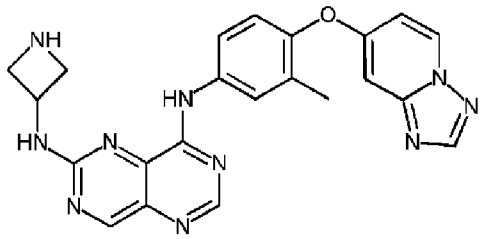
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
K-11		0,44	469	3
K-12		0,49	468	3
K-13		0,95	455	5

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
K-14		0,50	482	3
K-15		0,99	492	5
K-16		1,14	469	5
K-17		1,00	455	5
K-18		1,00	455	5

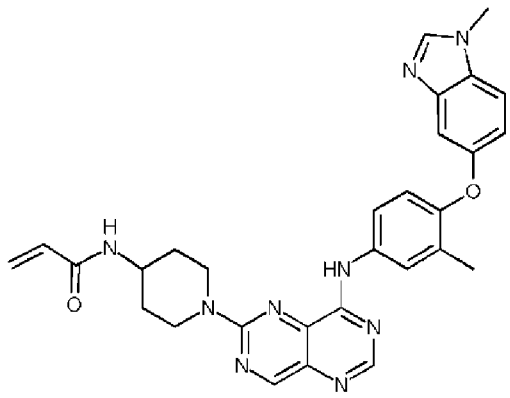
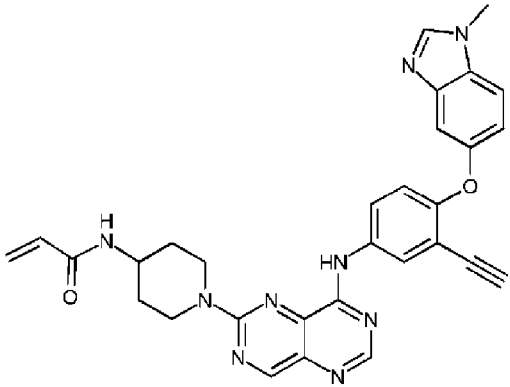
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
K-19		0,30	441	2

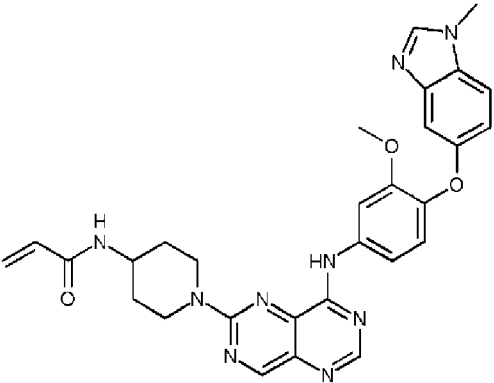
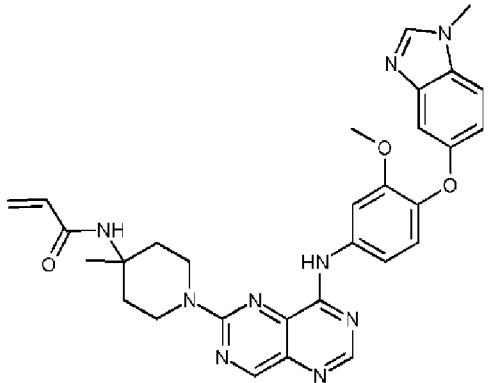
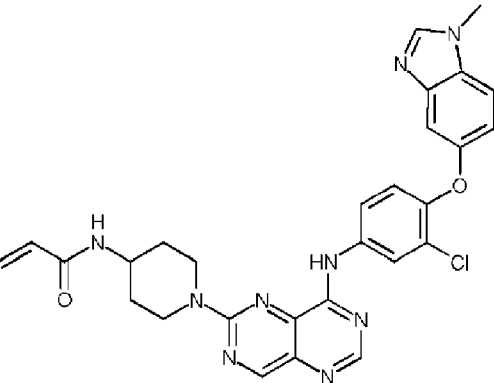
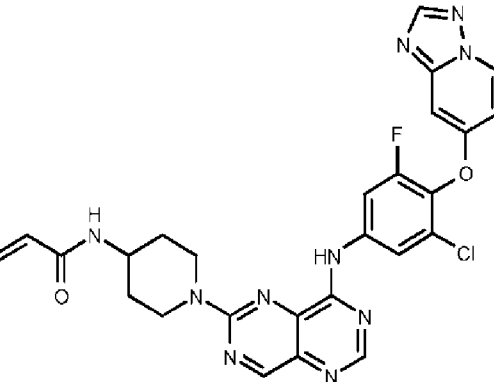
A K-01 (168 mg, 0,15 mmoles) en diclorometano seco (2 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (13 μ l, 0,16 mmoles) y diisopropiletilamina (149 μ l, 0,88 mmoles) y se sometió a agitación a una temperatura de entre 18 °C y 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC-MS preparativa.

Los compuestos I-02 a I-19 (Tabla 8) se sintetizaron de manera análoga al procedimiento mostrado anteriormente.

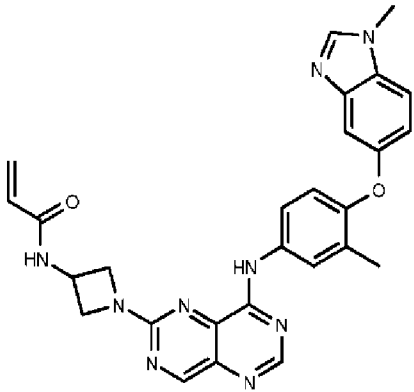
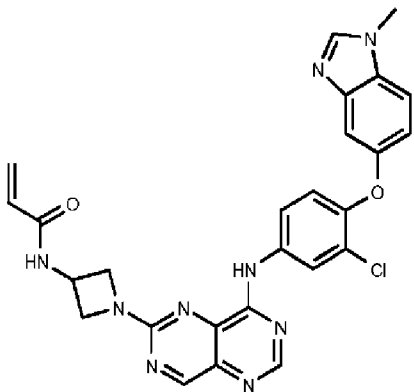
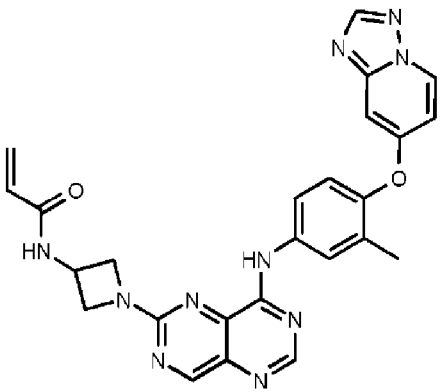
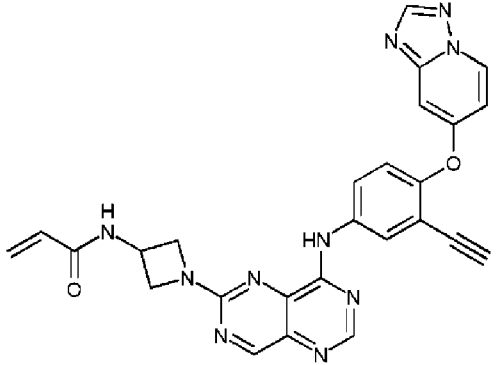
Tabla 8

Nombre	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
I-01		1,18	536	5
I-02		1,13	546	5

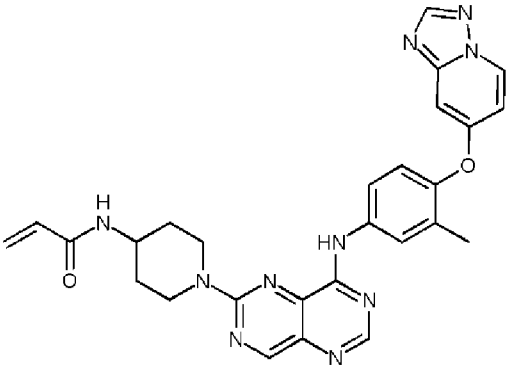
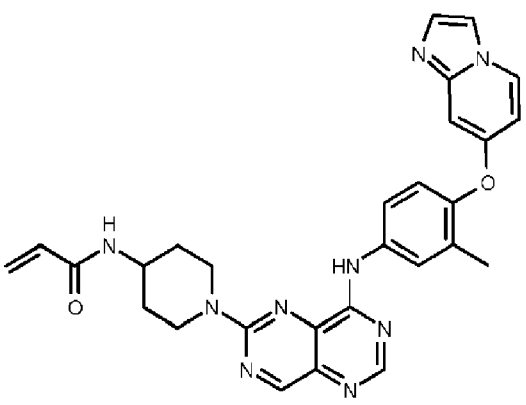
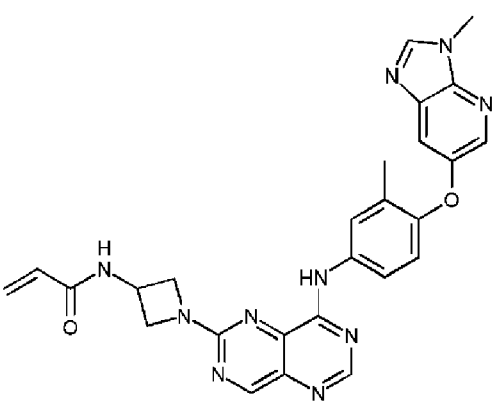
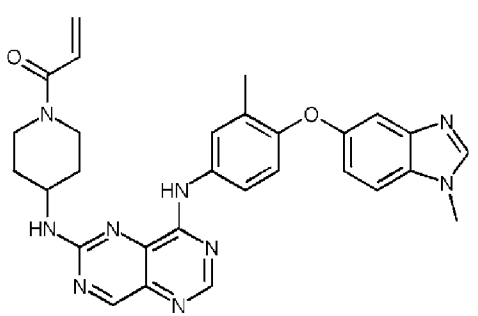
(continuación)

Nombre	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
I-03		1,09	552	5
I-04		1,20	566	5
I-05		1,21	556	5
I-06		1,19	561	5

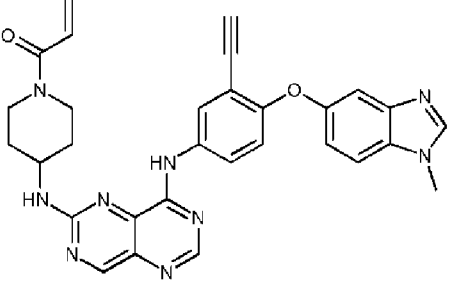
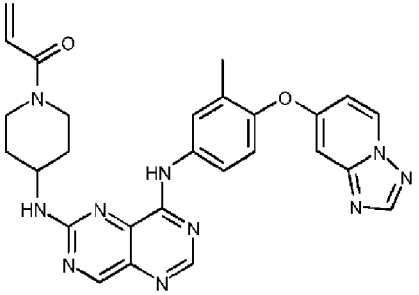
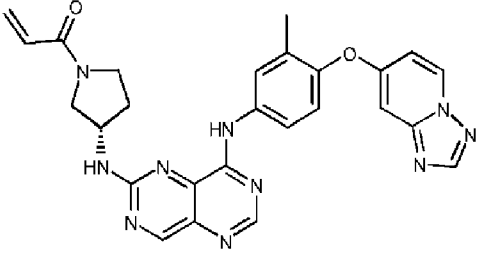
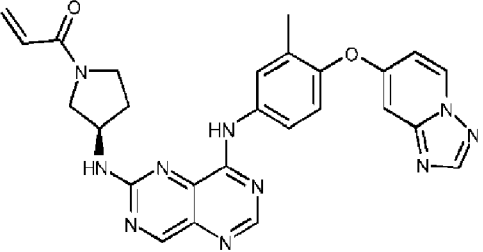
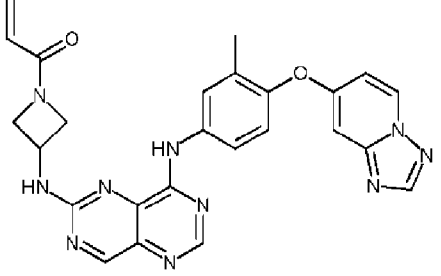
(continuación)

Nombre	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
I-07		1,11	508	5
I-08		1,13	528	5
I-09		1,04	495	5
I-10		1,02	505	5

(continuación)

Nombre	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
I-11		1,12	523	5
I-12		1,15	522	5
I-13		1,02	509	5
I-14		1,16	536	5

(continuación)

Nombre	Estructura	tRet [min]	[M+H] ⁺	Método
I-15		1,10	546	5
I-16		1,12	523	5
I-17		1,09	509	5
I-18		1,09	509	5
I-19		1,03	495	5

Se obtuvieron las células Ba/F3 del DSMZ (ACC300) y se cultivaron en RPMI-1640 (ATCC n.º 30-2001) + FBS al 10 % + 10 ng/ml de IL-3 a 37 °C bajo una atmósfera con 5 % de CO₂. Se obtuvieron plásmidos que contenían mutantes de HER2 y EGFR WT de GeneScript. Para generar modelos Ba/F3 dependientes de EGFR/HER2, las células Ba/F3 se transdujeron con retrovirus que contenían vectores que albergan EGFR WT, HER2 WT o mutantes de HER2 (YVMA). Las células Platinum-E (Cell Biolabs) se utilizaron para el encapsidado de retrovirus. Se añadieron retrovirus a las células Ba/F3. Para asegurar la infección, se añadieron 4 µg/ml de polibreno y las células se infectaron por centrifugación. La eficiencia de infección se confirmó mediante medición de las células positivas para GFP usando un analizador celular. Se cultivaron adicionalmente células con una eficiencia de infección de 10 % a 20 % y se inició la selección con puromicina a 1 µg/ml. A modo de control se utilizaron células Ba/F3 parentales para evaluar el estado de selección. La selección se consideró exitoso en el caso de que muriesen los cultivos de células parentales Ba/F3. Con el fin de evaluar el potencial transformador de las mutaciones de HER2, el medio de cultivo ya no se suplementó con IL-3. Las células Ba/F3 que albergaban el vector vacío se utilizaron a modo de control. Se realizó un cambio de IL-3 a EGF para las células Ba/F3 que expresaban EGFR WT, conocido por su dependencia del ligando de EGF. Aproximadamente diez días antes de llevar a cabo los experimentos, se excluyó la puromicina. Para los ensayos de proliferación (datos en las Tablas 10 y 12), se sembraron células Ba/F3 en placas de 96 pocillos a razón de 5×10³ células/100 µl en medio de cultivo. Los compuestos se añadieron mediante la utilización de un dispensador digital HP D3000. Todos los tratamientos se llevaron a cabo por triplicado técnico. Las células tratadas se incubaron durante 72 h a 37 °C con 5 % de CO₂. Se llevó a cabo un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega) y se midió la quimioluminiscencia mediante la utilización del lector de placas multimarcaje VICTOR X4. Los datos en bruto se importaron y se analizaron con el software propietario de Boehringer Ingelheim MegaLab (ajuste de curvas basado en el programa PRISM, GraphPad Inc.).

Ensayo de pEGFR

Este ensayo cuantificó la fosforilación de EGFR en Tyr1068 y se utilizó para medir el efecto inhibitor de compuestos sobre la proteína EGFR de tipo salvaje (WT) transgénica expresada en células HEK.

Las células HEK humanas (ATCC n.º CRL-1573) se cultivaron en medio mínimo esencial de Eagle, MEM Eagle EBSS, sin L-glutamina, con aminoácidos no esenciales y piruvato sódico (EMEM Lonza BE12-662F) + 5 ml de GlutaMax (Gibco 35050-038; L-alanil-L-glutamina) + 5 ml de piruvato sódico (Gibco; 100 mM) + FBS al 10 % a 37 °C bajo una atmósfera con 5 % de CO₂ y se transdujeron con un vector retroviral codificante de EGFR WT. Las células transducidas se seleccionaron utilizando puromicina. Se determinó p-EGFR Tyr1068 utilizando el ensayo AlphaScreen Surefire pEGF Receptor (Tyr1068) (PerkinElmer, TGRERS). Para el ensayo, se sembraron células HEK EGFR WT en medio MEM con FBS al 10 %. Se añadieron diluciones compuestas de 60 nl a cada pocillo de las placas Greiner TC 384 utilizando la plataforma Echo. Posteriormente, se añadieron 60.000 células/pocillo en 60 µl. Las células se incubaron con el compuesto durante 4 horas a 37 °C. Después de la centrifugación y la eliminación del sobrenadante del medio, se añadieron 20 µl de un tampón de lisis de 1,6 veces del kit TGR/Perkin Elmer con inhibidores de proteasa. La mezcla se incubó a una temperatura de 20 °C a 25 °C bajo agitación (700 rpm) durante 20 minutos. Después de la centrifugación, se transfirieron 4 µl del lisado a Proxiplates. Se añadieron 5 µl de la mezcla aceptora (tampón de activación diluido 1:25 en el tampón de reacción 1 combinado de tampón de reacción 1 y tampón de reacción 2 (kit de ensayo TGRERS, Perkin Elmer) más 1:50 de microesferas aceptoras de proteína A 6760137, Perkin Elmer) a cada pocillo. Las placas se sometieron a agitación durante 1 minuto (1.400 rpm) y se incubaron durante 2 horas a una temperatura de (20 °C a 25 °C) en la oscuridad. Se añadieron 3 µl de mezcla de donantes (microesferas donadoras recubiertas de estreptavidina de AlphaScreen (6760002, PerkinElmer) diluidas 1:50 en el tampón de dilución (kit de ensayo TGRERS, PerkinElmer) a cada pocillo. Las placas se sometieron a agitación durante 1 minuto (1.400 rpm) y se incubaron durante 2 horas a una temperatura de (20 °C a 25 °C) en la oscuridad. Las placas se analizaron posteriormente utilizando una plataforma de lectura Envision. Los resultados se calcularon de la siguiente manera: Se calculó la relación entre el valor del compuesto de ensayo y el valor del control negativo (DMSO). Se calcularon los valores IC₅₀ a partir de estos valores en la aplicación MEGASTAR IC₅₀ utilizando un modelo logístico de 4 parámetros.

Este ensayo de dosis-respuesta del compuesto fosfo-EGFR (pEGFR) cuantifica la fosforilación de EGFR en Tyr1068 en células HEK que expresan EGFR WT. Los resultados del ensayo se proporcionan como valores de IC₅₀. Cuanto mayores sean los valores de IC₅₀ de pEGFR para un determinado compuesto, mayor será la actividad de preservación de EGFR WT. Los datos se proporcionan en las Tablas 9 y 11.

Ensayo de pHER2 (ERBB2) YVMA

Este ensayo cuantifica la fosforilación de HER2 YVMA en Tyr1221/1222 y se utiliza para medir el efecto inhibitorio de compuestos sobre la proteína HER2 YVMA transgénica expresada en células HEK utilizando un sistema de expresión inducible por doxiciclina.

Las células HEK humanas (ATCC n.º CRL-1573) se cultivaron en medio mínimo esencial de Eagle, MEM Eagle EBSS, sin L-glutamina, con aminoácidos no esenciales y piruvato sódico (EMEM Lonza BE12-662F) + 5 ml de GlutaMax (Gibco n.º 35050-038; L-alanil-L-glutamina) + 5 ml de piruvato sódico (Gibco; 100 mM) + FBS al 10 % a 37 °C bajo una atmósfera con 5 % de CO₂ y se transdujeron con un vector retroviral codificante de EGFR YVMA. Las células transducidas se seleccionaron utilizando puromicina. Se determinó p-ERBB2 Tyr1221/1222 utilizando el ensayo

AlphaScreen Surefire ErbB2 (Tyr1221/1222) (PerkinElmer, TGREB2S). Para el ensayo, se sembraron células HEK EGFR YVMA en medio MEM con FBS al 10 %. Cuatro horas antes de la adición del compuesto, se indujo la expresión de HER2 YVMA utilizando 1 µg/mL de doxyciclina. Se añadieron diluciones de compuesto de 60 nM a cada pocillo de placas Greiner TC 384 utilizando la plataforma Echo. Posteriormente, se añadieron 60.000 células/pocillo en 60 µl. Las células se incubaron con el compuesto durante 4 horas a 37 °C. Después de la centrifugación y la eliminación del sobrenadante del medio, se añadieron 20 µl de un tampón de lisis de 1,6 veces del kit TGR/Perkin Elmer con inhibidores de proteasa. La mezcla se incubó a una temperatura de 20 °C a 25 °C bajo agitación (700 rpm) durante 20 minutos. Después de la centrifugación, se transfirieron 4 µl del lisado a Proxiplates. Se añadieron 5 µl de mezcla aceptora (tampón de activación diluido 1:25 en tampón de reacción 1 y tampón de reacción 2 combinados (kit de ensayo TGRERS, Perkin Elmer) más 1:50 de microesferas aceptoras de proteína A 6760137, Perkin Elmer) a cada pocillo. Las placas se sometieron a agitación durante 1 minuto (1.400 rpm) y se incubaron durante 2 horas a una temperatura de 20 °C a 25 °C en la oscuridad. Se añadieron 3 µl de mezcla de donantes (microesferas donadoras recubiertas de estreptavidina de AlphaScreen (6760002, PerkinElmer) diluidas 1:50 en el tampón de dilución (kit de ensayo TGRERS, Perkin Elmer) a cada pocillo. Las placas se sometieron a agitación durante 1 minuto (1.400 rpm) y se incubaron durante 2 horas a una temperatura de 20 °C a 25 °C en la oscuridad. Las placas se analizaron posteriormente utilizando una plataforma de lectura Envision. Los resultados se calcularon de la siguiente manera: Se calculó la relación entre el valor del compuesto de ensayo y el valor del control negativo (DMSO). Se calcularon los valores IC₅₀ a partir de estos valores en la aplicación MEGASTAR IC₅₀ utilizando un modelo logístico de 4 parámetros.

Este ensayo de respuesta a dosis del compuesto fosfo-HER2 YVMA (pHER2 YVMA) cuantifica la fosforilación de HER2 YVMA en Tyr1221/1222 en células HEK que expresan HER2 YVMA. Los resultados del ensayo se proporcionan como valores de IC₅₀. Cuanto más bajos sean los valores de IC₅₀ de pHER2 YVMA informados para un compuesto dado, más fuerte será el efecto inhibitorio de un compuesto sobre la actividad de quinasa de HER2 YVMA. Los datos se proporcionan en las Tablas 9 y 11.

Generación del modelo de línea celular tumoral HER2 YVMA y ensayos de proliferación

Las células NCI-H2170 dependientes de HER2 WT se obtuvieron de (ATCC, n.º CRL-5928) y se cultivaron en RPMI-1640 (Gibco n.º A10491) formulación de ATCC + FCS al 10 % a 37 °C en una atmósfera con 5 % CO₂. Se utilizó ingeniería genética centrada en homologías para insertar una secuencia de 12 nucleótidos que codificaba para YVMA en el exón 20 del locus genómico de HER2 en las células NCI-H2170. Lo anterior resultó en el cambio de HER2 WT a la variante HER2 YVMA que representa HER2 p.A775_G776insYVMA. El ADN molde que contenía la variante por inserción de YVMA en el exón 20 de HER2 se obtuvo de GenScript. Se utilizó una PCR seguida de secuenciación de Sanger para confirmar la presencia de la inserción de 12 nucleótidos en el exón 20 de HER2, lo que resultó en la duplicación de los aminoácidos YVMA.

Para ensayos de proliferación, se utilizaron células A431 dependientes de NCI-H2170 (HER2 de tipo salvaje), NCI-H2170 HER2 YVMA y EGFR WT. Las células NCI-H2170 HER2 YVMA o NCI-H2170 se sembraron en placas de 96 pocillos a 750 células/60 µl en medio de cultivo (RPMI ATCC + FCS al 10 %, + penicilina/estreptomycin). Se sembraron células A431 (ATCC n.º CRL-1555) (DMEM (Sigma n.º D6429) + 5 ml de piruvato sódico Gibco n.º 11360-039) a una densidad de 5.000 células en cada pocillo (200 µl) en una placa de 96 pocillos. Se añadieron los compuestos mediante la utilización de un dispensador digital HP D3000 un día después de sembrar las células. Todos los tratamientos se llevaron a cabo por triplicado técnico. Las células tratadas se incubaron durante 72 h a 37 °C con 5 % de CO₂. Se llevó a cabo un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega) y se midió la quimioluminiscencia mediante la utilización del lector de placas multimarcaje VICTOR X4. Los datos en bruto se importaron y se analizaron con el software propietario de Boehringer Ingelheim MegaLab (ajuste de curvas basado en el programa PRISM, GraphPad Inc.). Los datos se proporcionan en las Tablas 10 y 12.

Tabla 9. Ensayo de biomarcadores

Nombre	IC ₅₀ HEK pHER2 YVMA [nM]	IC ₅₀ HEK pEGFR [nM]
I-01	13	579
I-02	34	628
I-03	20	916
I-04	26	495
I-05	10	315
I-06	44	773
I-07	20	1170
I-08	58	336
I-09	26	715
I-10	24	217
I-11	22	521
I-12	16	230
I-13	28	429
I-14	11	73

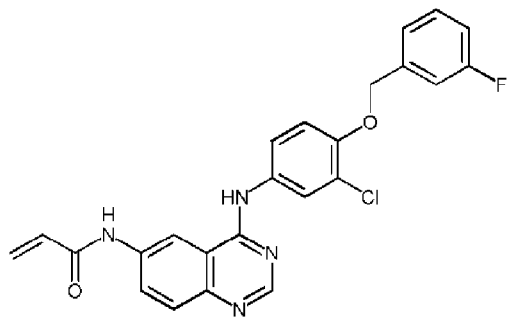
(continuación)

Nombre	IC ₅₀ HEK pHER2 YVMA [nM]	IC ₅₀ HEK pEGFR [nM]
I-15	12	86
I-16	5	23
I-17	2	94
I-18	4	137
I-19	8	41

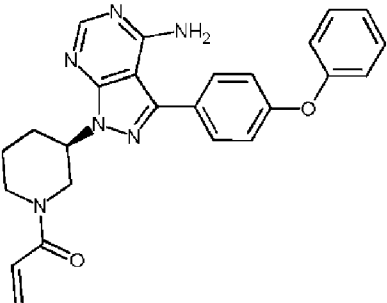
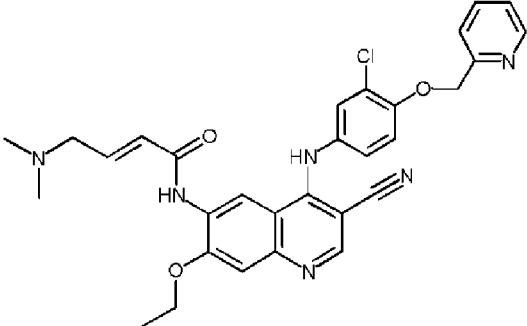
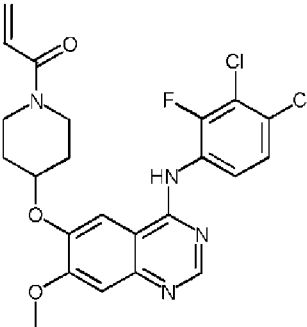
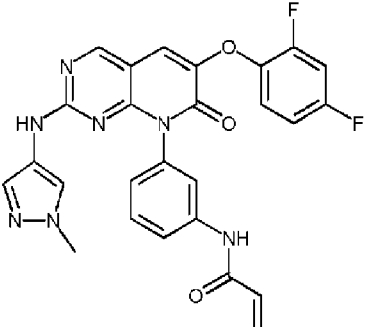
Tabla 10. Ensayos de proliferación

Nombre	GI50 NCI H-2170 HER2 wt amp. [nM]	GI50 NCI H-2170 HER2 YVMA [nM]	GI50 A431 EGFR wt amp. [nM]	GI50 BAF3 HER2 WT [nM]	GI50 HEK HER2 YVMA [nM]	GI50 BAF3 EGF dep. [nM]
I-01	6	33	>5.000	1	16	1540
I-02	13	228	>5.000	1	37	3010
I-03	11	139	>5.000	2	38	>5.000
I-04	12	99	>5.000	3	32	>5.000
I-05	8	55	>5.000	1	21	1880
I-06	12	215	>5.000	1	31	>5.000
I-07	17	73	>5.000	3	42	1500
I-08	8	44	1500	2	36	2300
I-09	9	75	>5.000	1	29	2240
I-10	12	126	1460	3	35	1650
I-11	8	172	1250	2	28	>2000
I-12	8	71	>5.000	2	18	1750
I-13	19	82	>5.000	1	32	>2000
I-14	10	37	>2000	2	17	756
I-15	13	44	948	2	18	425
I-16	4	19	660	1	10	375
I-17	9	39	>2000	2	14	1100
I-18	10	87	>2000		29	3270
I-19	8	34	752	2	11	206

Tabla 11. Ensayo de biomarcadores

Nombre	Estructura	IC ₅₀ HEK pHER2 YVMA [nM]	IC ₅₀ HEK pEGFR [nM]
Alitinib		3	1

(continuación)

Nombre	Estructura	IC ₅₀ HEK pHER2 YVMA [nM]	IC ₅₀ HEK pEGFR [nM]
Ibrutinib		26	21
Neratinib		1	4
Pozotinib		5	1
comp. 2 del documento n.º WO 2019/046775		11	7

(continuación)

Nombre	Estructura	IC ₅₀ HEK pHER2 YVMA [nM]	IC ₅₀ HEK pEGFR [nM]
Tucatinib		4	1410
Ej. 185 del documento n.º WO 2007/059257		33	317
Ejemplo comparativo A		64	

Tabla 12. Ensayo de proliferación de células tumorales

Nombre	GI50 NCI H-2170 HER2 wt amp. [nM]	GI50 NCI H-2170 HER2 wt amp. [nM]	GI50 A431 EGFR wt amp. [nM]	GI50 BAF3 HER2 WT [nM]	GI50 BAF3 HER2 YVMA [nM]	GI50 BAF3 EGF dep. [nM]
alitinib	36	203	403		17	31
ibrutinib	16	132	199		44	70
neratinib	3	37	55	1	5	14
poziotinib	1	5	1	1	2	1
comp. 2 del documento n.º WO 2019/046775	22	34	16	3	14	13
tucatinib	58	798	4220	10	338	2970
Ej. 185 del documento n.º WO 2007/059257	108	926	>5.000		60	1190
Ejemplo comparativo A	39	247			82	

Ejemplo de formulación farmacéutica

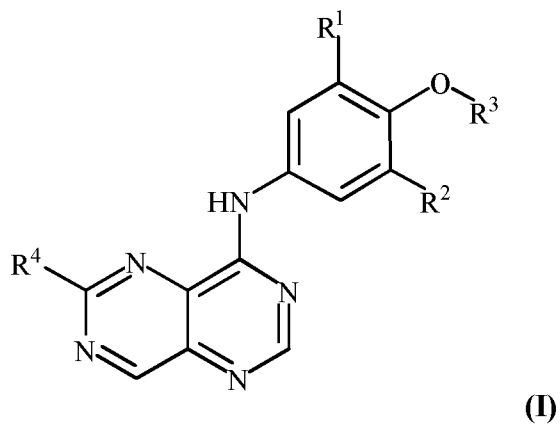
Ingrediente	Cantidad
Sustancia activa	100 mg
lactosa	140 mg
fécula de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg

La sustancia activa se molió y se mezcló con lactosa y parte del almidón de maíz. La mezcla se tamizó, y después se granuló en húmedo con una solución de polivinilpirrolidona. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se mezclaron juntos. La mezcla se comprimió para producir tabletas de forma y tamaño adecuados.

61

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo,



en la que:

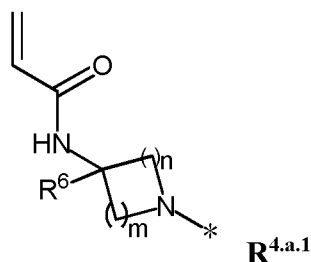
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, -CCH₃, -OCH₃ y halógeno,

R² es hidrógeno o halógeno,

R³ se selecciona del grupo que consiste en la fórmula (i.1), (i.2), (i.3) y (i.4),

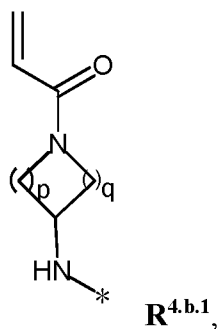
<p style="text-align: center;">(i.1)</p>	<p style="text-align: center;">(i.2)</p>
<p style="text-align: center;">(i.3)</p>	<p style="text-align: center;">(i.4)</p>

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en R^{4.a} y R^{4.b}, en donde
R^{4.a} es R^{4.a.1}



en la que:

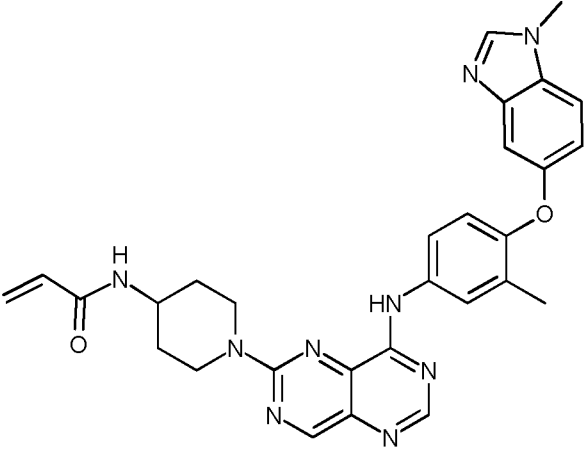
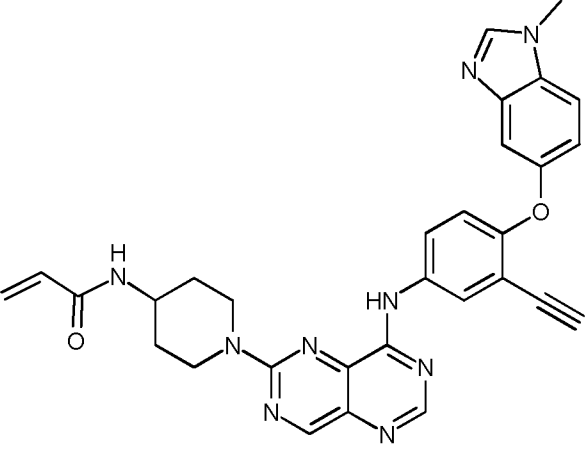
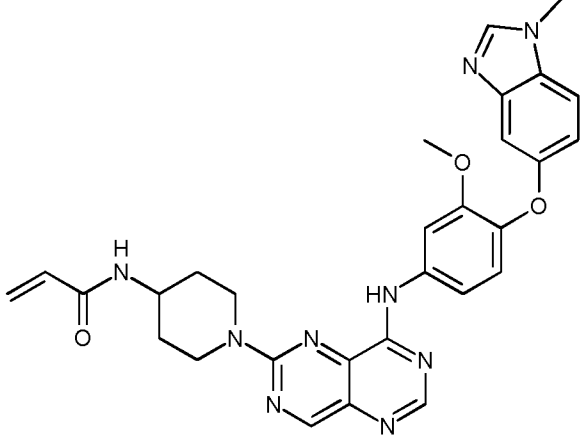
R⁶ es -H o -CH₃,
n es 1 o 2,
m es 1 o 2, y
R^{4.b} es R^{4.b.1}

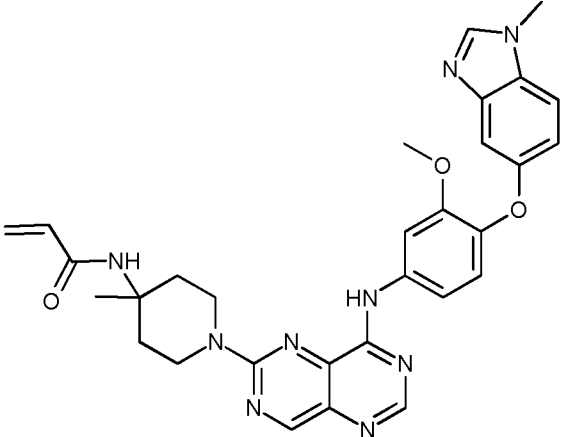
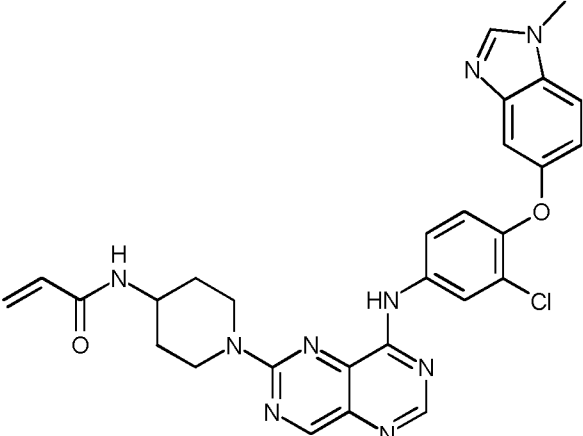
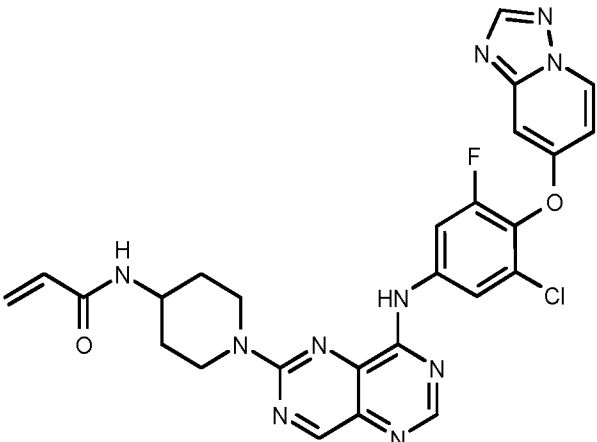


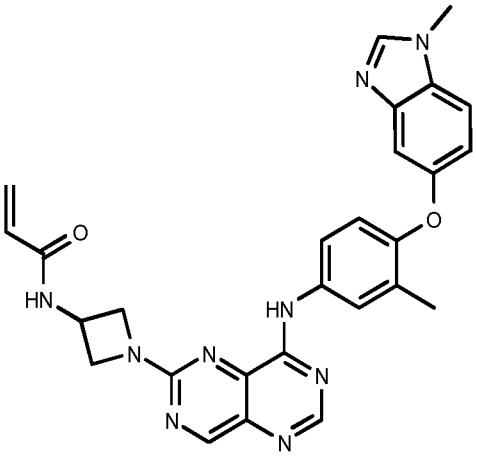
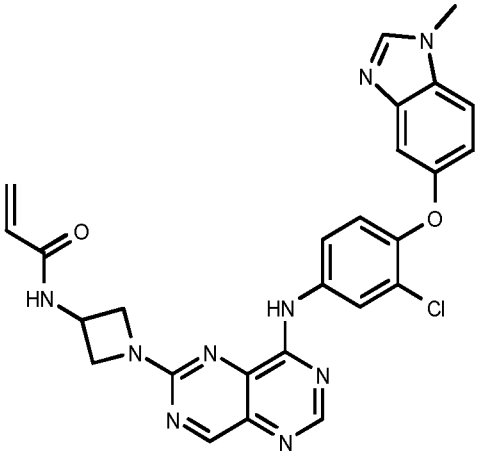
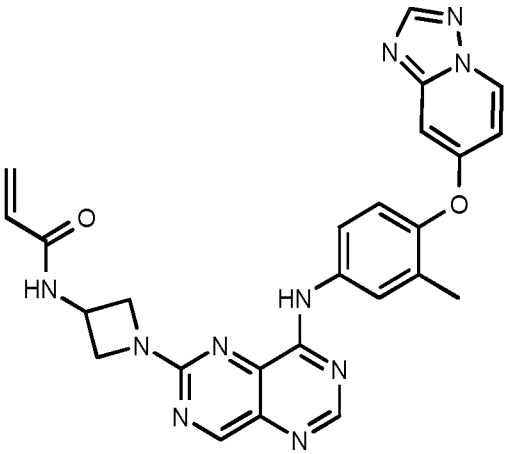
en la que:

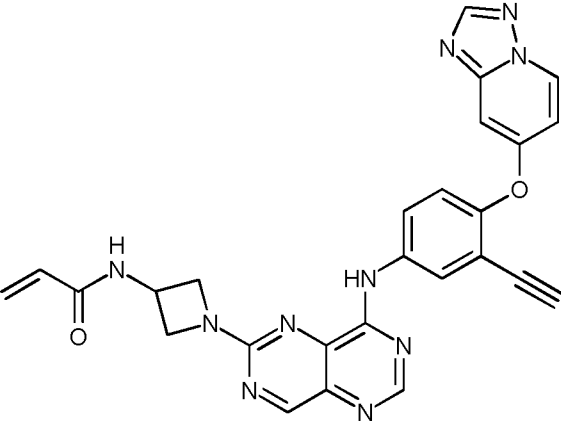
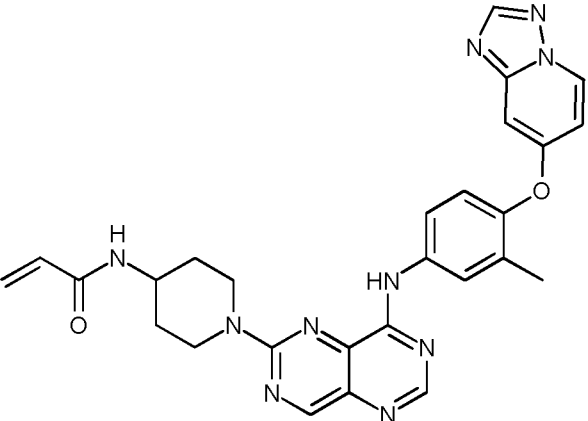
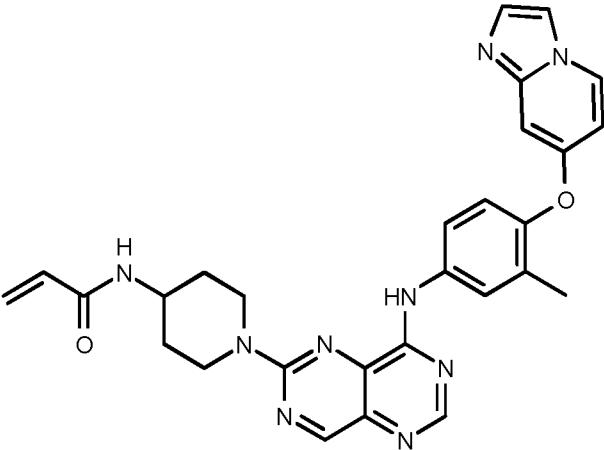
p es 1 o 2,
q es 1 o 2,
R⁵ es -H o -CH₃,
y por lo menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno.

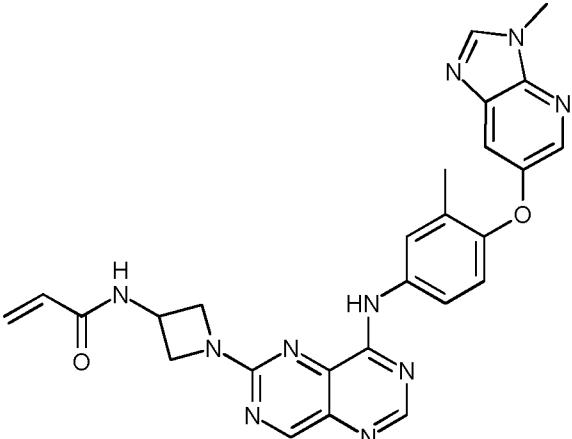
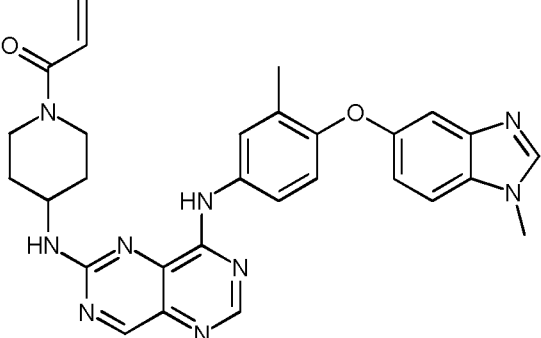
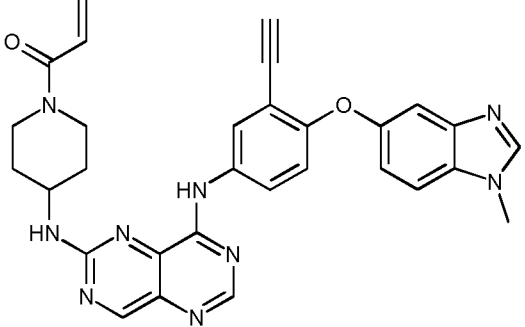
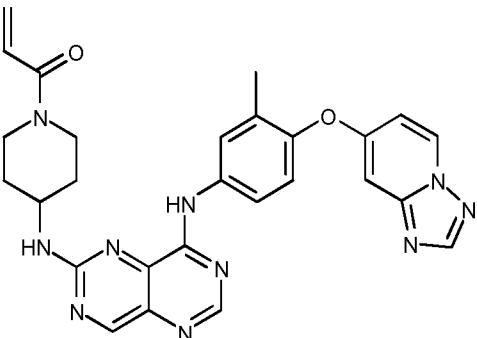
2. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que:
R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CCH, -OCH₃ y halógeno.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en el que:
R¹ es -CH₃.
4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en el que:
R¹ es -CCH.
5. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en el que:
R¹ es -OCH₃.
6. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en el que:
R¹ es cloro.
7. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en el que:
R¹ es flúor.
8. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo, en el que: R² es hidrógeno.
9. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo, en el que: R² es cloro.
10. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en los ejemplos I-01 a I-19:

Ejemplo	Estructura
I-01	 <chem>C=CC(=O)N[C@H]1CCCN(C1)c2nc3nc(Nc4cc(OC5=CC=C6C(=C5)N(C)N6)c(C)c4)cnc3n2</chem>
I-02	 <chem>C=CC(=O)N[C@H]1CCCN(C1)c2nc3nc(Nc4cc(OC5=CC=C6C(=C5)N(C)N6)C#Cc4)cnc3n2</chem>
I-03	 <chem>C=CC(=O)N[C@H]1CCCN(C1)c2nc3nc(Nc4cc(OC5=CC=C6C(=C5)N(C)N6)OC(OC)c4)cnc3n2</chem>

Ejemplo	Estructura
I-04	
I-05	
I-06	

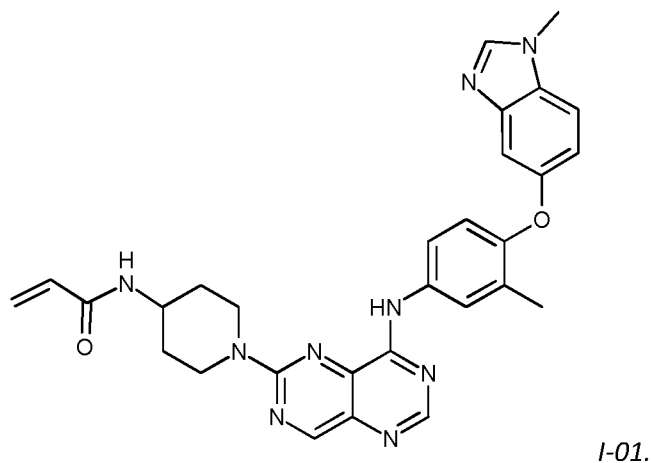
Ejemplo	Estructura
I-07	 <p>Chemical structure of compound I-07: A 1,2,4,5-tetrazine core substituted at position 2 with a 4-allyl-1H-imidazole-5-yl group and at position 4 with a 4-(4-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenoxy)phenyl group.</p>
I-08	 <p>Chemical structure of compound I-08: A 1,2,4,5-tetrazine core substituted at position 2 with a 4-allyl-1H-imidazole-5-yl group and at position 4 with a 4-(4-chloro-2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenoxy)phenyl group.</p>
I-09	 <p>Chemical structure of compound I-09: A 1,2,4,5-tetrazine core substituted at position 2 with a 4-allyl-1H-imidazole-5-yl group and at position 4 with a 4-(4-methyl-2-(1H-imidazol-2-yl)phenoxy)phenyl group.</p>

Ejemplo	Estructura
I-10	 <p>Chemical structure of compound I-10: A triazolo[4,5-b]pyridine core substituted at the 2-position with a 4-(3-ethynyl-4-(1,2,4-triazol-5-yl)phenoxy)phenylamino group and at the 4-position with a 4-allyl-1-piperidinyl group.</p>
I-11	 <p>Chemical structure of compound I-11: A triazolo[4,5-b]pyridine core substituted at the 2-position with a 4-(3-ethynyl-4-(1,2,4-triazol-5-yl)phenoxy)phenylamino group and at the 4-position with a 4-allyl-1-piperidinyl group.</p>
I-12	 <p>Chemical structure of compound I-12: A triazolo[4,5-b]pyridine core substituted at the 2-position with a 4-(3-ethynyl-4-(1,2,4-triazol-5-yl)phenoxy)phenylamino group and at the 4-position with a 4-allyl-1-piperidinyl group.</p>

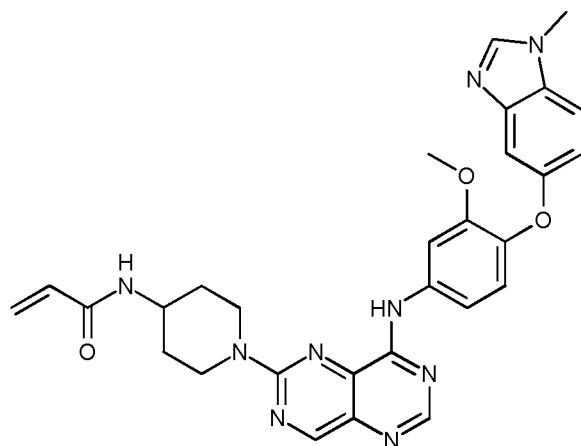
Ejemplo	Estructura
I-13	 <p>Chemical structure of compound I-13: A 2,6-diazabicyclo[3.3.0]octane ring system. The nitrogen at position 2 is substituted with an acrylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The nitrogen at position 6 is substituted with a 4-((4-methyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)oxy)phenylamino group (-NH-C₆H₄-O-C₆H₃(Me)₂-N₂Me).</p>
I-14	 <p>Chemical structure of compound I-14: A 2,6-diazabicyclo[3.3.0]octane ring system. The nitrogen at position 2 is substituted with an acrylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The nitrogen at position 6 is substituted with a 4-((4-methyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)oxy)phenylamino group (-NH-C₆H₄-O-C₆H₃(Me)₂-N₂Me).</p>
I-15	 <p>Chemical structure of compound I-15: A 2,6-diazabicyclo[3.3.0]octane ring system. The nitrogen at position 2 is substituted with an acrylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The nitrogen at position 6 is substituted with a 4-((4-methyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)oxy)phenylamino group (-NH-C₆H₄-O-C₆H₃(Me)₂-N₂Me).</p>
I-16	 <p>Chemical structure of compound I-16: A 2,6-diazabicyclo[3.3.0]octane ring system. The nitrogen at position 2 is substituted with an acrylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The nitrogen at position 6 is substituted with a 4-((4-methyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)oxy)phenylamino group (-NH-C₆H₄-O-C₆H₃(Me)₂-N₂Me).</p>

Ejemplo	Estructura
I-17	
I-18	
I-19	

11. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 u 8 que presenta la siguiente estructura:

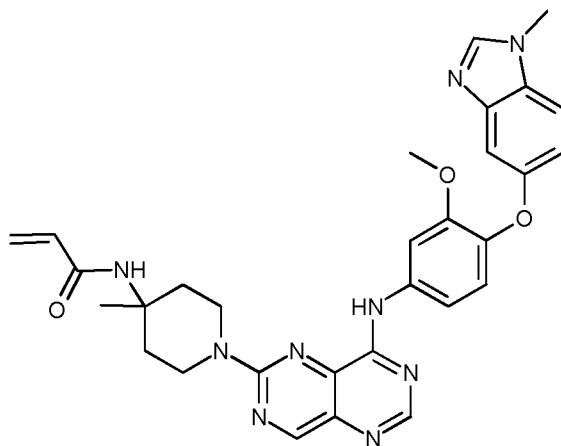


12. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 5 u 8 que presenta la siguiente estructura:



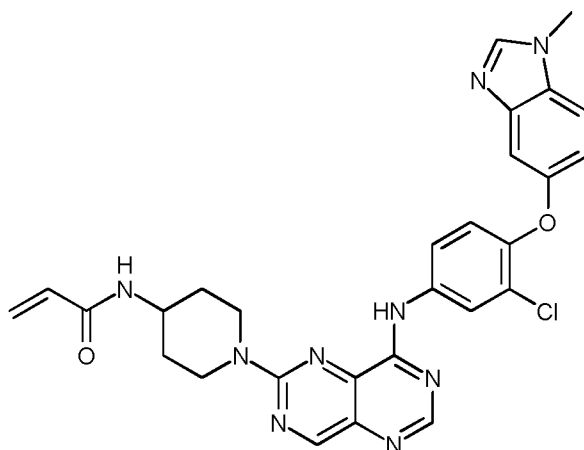
I-03.

13. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 5 u 8 que presenta la siguiente estructura:



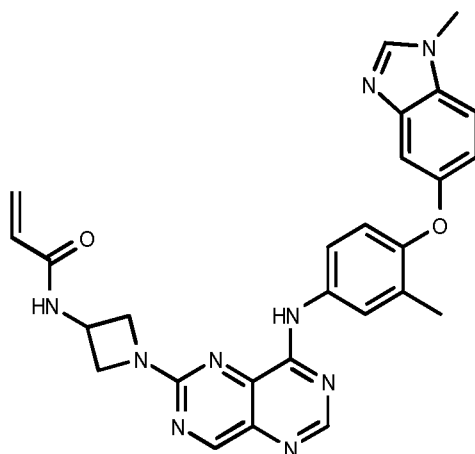
I-04.

14. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 6, 8 o 9 que presenta la siguiente estructura:



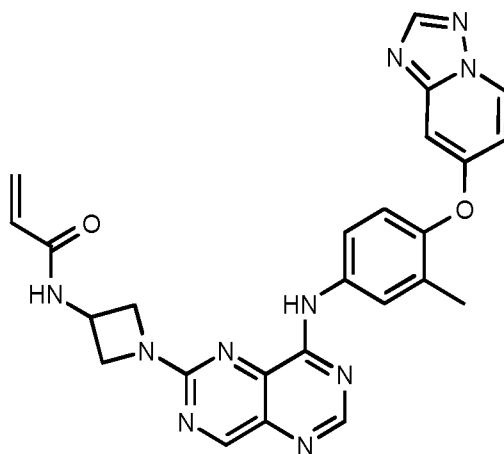
I-05.

15. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 u 8 que presenta la siguiente estructura:



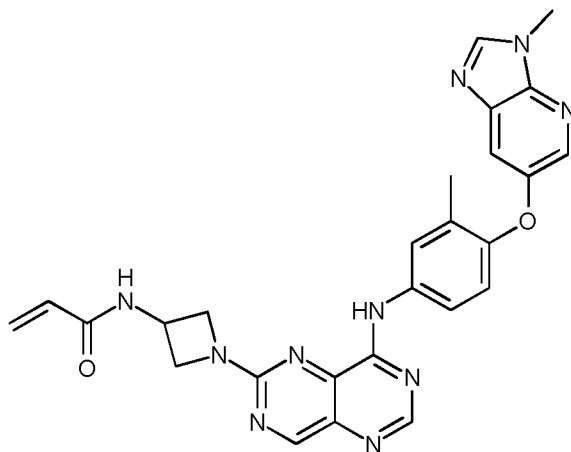
I-07.

16. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 u 8 que presenta la siguiente estructura:



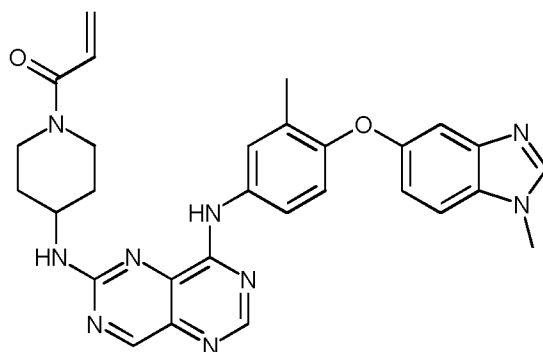
I-09.

17. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 u 8 que presenta la siguiente estructura:



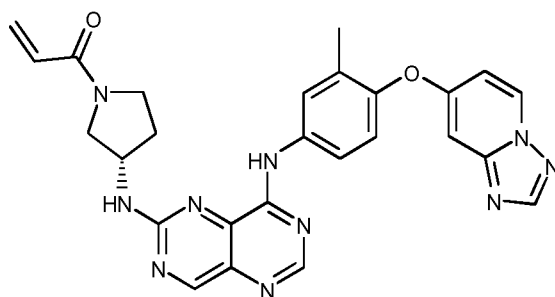
I-13.

18. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 u 8 que presenta la siguiente estructura:



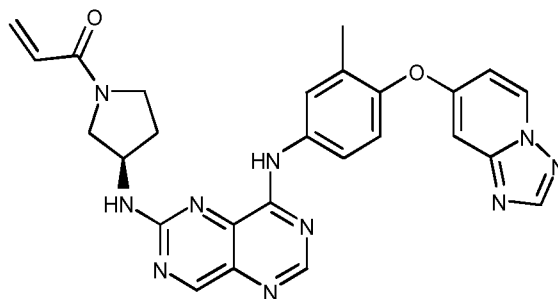
I-14.

19. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 u 8 que presenta la siguiente estructura:



I-17.

- 5 20. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 u 8 que presenta la siguiente estructura:



I-18.

21. Sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 20.
- 10 22. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 23. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización como medicamento.
- 20 24. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento del cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de piel, tumor de esófago, tumor de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal, tumor de vesícula biliar, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer pulmonar o cáncer de próstata.